

V
THESIS

MUNICH

1965

"ÜBER BEZIEHUNGEN
ZWISCHEN HYPERTENSION,
DER AUSSCHIEDUNG VON KALLIKREIN
UND CATECHOLAMINEN"

Gunter Eschrich



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM KLINISCH-CHEMISCHEN INSTITUT
AN DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Vorstand: Professor Dr. Dr. E. WERLE)

"ÜBER BEZIEHUNGEN
ZWISCHEN HYPERTENSION,
DER AUSSCHIEDUNG VON KALLIKREIN
UND CATECHOLAMINEN"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gunter Eschrich
aus München

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. SCHIEVELBEIN

Mitberichterstatter: Professor Dr. Dr. E. WERLE

Dekan: Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 2. 1965

1. Vorwort	1
2. Einleitung	2
3. Die Bedeutung der Kunst	3
4. Die Kunst als Ausdruck	4
5. Die Kunst als Lebensform	5
6. Die Kunst als Beruf	6
7. Die Kunst als Wissenschaft	7
8. Die Kunst als Religion	8
9. Die Kunst als Philosophie	9
10. Die Kunst als Politik	10
11. Die Kunst als Wirtschaft	11
12. Die Kunst als Recht	12
13. Die Kunst als Medizin	13
14. Die Kunst als Pädagogik	14
15. Die Kunst als Psychologie	15
16. Die Kunst als Soziologie	16
17. Die Kunst als Anthropologie	17
18. Die Kunst als Kosmologie	18
19. Die Kunst als Theologie	19
20. Die Kunst als Metaphysik	20
21. Die Kunst als Mystik	21
22. Die Kunst als Esoterik	22
23. Die Kunst als Exoterik	23
24. Die Kunst als Magie	24
25. Die Kunst als Alchemie	25
26. Die Kunst als Astrologie	26
27. Die Kunst als Numerologie	27
28. Die Kunst als Orakel	28
29. Die Kunst als Wahrschau	29
30. Die Kunst als Weissagung	30
31. Die Kunst als Prophezie	31
32. Die Kunst als Vision	32
33. Die Kunst als Inspiration	33
34. Die Kunst als Intuition	34
35. Die Kunst als Gefühl	35
36. Die Kunst als Leidenschaft	36
37. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	37
38. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	38
39. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	39
40. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	40
41. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	41
42. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	42
43. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	43
44. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	44
45. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	45
46. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	46
47. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	47
48. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	48
49. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	49
50. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	50
51. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	51
52. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	52
53. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	53
54. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	54
55. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	55
56. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	56
57. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	57
58. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	58
59. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	59
60. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	60
61. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	61
62. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	62
63. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	63
64. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	64
65. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	65
66. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	66
67. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	67
68. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	68
69. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	69
70. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	70
71. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	71
72. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	72
73. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	73
74. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	74
75. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	75
76. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	76
77. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	77
78. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	78
79. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	79
80. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	80
81. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	81
82. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	82
83. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	83
84. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	84
85. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	85
86. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	86
87. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	87
88. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	88
89. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	89
90. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	90
91. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	91
92. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	92
93. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	93
94. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	94
95. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	95
96. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	96
97. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	97
98. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	98
99. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	99
100. Die Kunst als Leidenschaftlichkeit	100

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. Einleitung	7
I. Bemerkungen zu Regulationsmechanismen des Blutdrucks und zur Hypertonie	7
B. Kallikrein und Hochdruck	10
I. Theoretischer Teil	10
a. Vorkommen des Kallikreins im Organismus	10
b. Pharmakologie des Kallikreins	10
c. Chemie des Kallikreins	11
d. Bestimmungsmethode	11
e. Definition des Standard-Kallikrein-Präparates	11
II. Experimenteller Teil	12
1. Tierversuche	12
a. Versuchsanordnung	12
b. Die Kallikrein-Ausscheidung bei Ratten mit und ohne Hochdruck	13
c. Der Kallikreingehalt verschiedener Gewebe bei Ratten mit und ohne Hochdruck	14
d. Diskussion der Tierversuche	15
2. Klinische Untersuchungen bei Hochdruckkranken	16
a. Bei psychogenem Erregungshochdruck	16
b. Bei hormonellen Regulationsstörungen	17
c. Bei Nierenerkrankungen	17
d. Bei essentiellem Hochdruck	18
e. Bei anderen Grunderkrankungen	18
f. Diskussion zu Abschnitt 2	18
C. Catecholamine und Hochdruck	20
I. Theoretischer Teil	20
a. Entdeckung der Catecholamine	20
b. Vorkommen im Organismus	20
c. Biosynthese, biologische Hauptabbauewege und Ausscheidung der Catecholamine	20
d. Pharmakologie der Catecholamine	21
II. Klinische Untersuchungen	24
a. Normwerte der Catecholamin-Ausscheidung	24
b. Einteilung des Patientenmaterials	25
c. Durchführung und Bedeutung der Provokationstests	26
d. Die Catecholamin-Ausscheidung bei Hochdruck verschiedener Genese mit ausgewählten Fällen	27

♂) Psychogener Erregungshochdruck	27
♂) Essentieller Hochdruck	27
♂) Labiler Hochdruck	27
♂) Nephrogener Hochdruck	28
♂) Hyperthyreose	29
e. Tabellen-Teil zu Abschnitt B und C	30
D. Das Phäochromocytom	40
a. Historischer Abriß	40
b. Definition und Lokalisation	40
c. Catecholamin-Ausscheidung im Harn Phäochromocytom- Kranker und Catecholamingehalt des Tumorgewebes (Lite- raturangaben)	42
d. Einteilung in klinische Typen	43
e. Pathophysiologie des Phäochromocytoms	43
f. Die Kasuistik unserer Fälle mit Phäochromocytom	44
g. Besprechung der Ergebnisse	48
h. Tabellenteil zu Abschnitt D	50
i. Zusammenfassung der Ergebnisse der Provokationstests und des Lysistests	51
I. Diskussion	53
II. Gemeinsame Betrachtung der Catecholamin- und Kallikrein- Ausscheidung (Rückschlüsse aus der Höhe der Catecholamin- und Kallikrein- Ausscheidung auf die klinische Diagnose)	55
III. Diskussion der Fälle mit Phäochromocytom	56
E. Zusammenfassung	58
Literatur	61

A. E I N L E I T U N G

Im Zusammenhang mit Arbeiten über den Stoffwechsel gefäßaktiver Substanzen wurden Bestimmungen der Catecholamin-Ausscheidung im Harn Hochdruckkranker vorgenommen, bei denen der Verdacht auf das Vorliegen eines Phäochromocytoms geäußert worden war. Dieser Verdacht bestätigte sich nur in einigen wenigen Fällen, so daß also bei dem größten Teil unseres Untersuchungsmaterials Hochdruck unterschiedlicher Genese vorlag. Bei einem Teil dieser Patienten wurde auch die Kallikrein-Ausscheidung untersucht.

Es wurde häufig diskutiert, ob ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutspiegel an Pressoraminen und einem erhöhten Blutdruck besteht und es wurden Zusammenhänge zwischen dem depressorisch wirksamen Kallikrein-Kallidin-System im Sinne einer Schädigung dieses Systems und Hochdruck vermutet. Anhand des vorliegenden größeren Untersuchungsmaterials sollte versucht werden, diese Frage zu klären.

Erste Beobachtungen über einen möglichen Zusammenhang zwischen Hochdruck und Kallikrein-Ausscheidung stammen von WERLE und KORSTEN aus dem Jahre 1934 (1), es erschien daher eine erneute Überprüfung angezeigt. Im Einzelnen sollte festgestellt werden, ob und welche Beziehungen sich zwischen der Höhe der Kallikrein- und der Catecholamin-Ausscheidung im Harn bei Hochdruckerkrankungen verschiedener Genese ergeben. Im Einzelnen sollten mögliche Zusammenhänge zwischen: 1. Hochdruck und Kallikrein-Ausscheidung, 2. Hochdruck und Catecholamin-Ausscheidung, 3. Hochdruck und Kallikrein- sowie Catecholamin-Ausscheidung untersucht werden.

Sollten sich aufgrund der Auswertung der klinisch-chemischen Befunde Korrelationen zwischen der Genese des Hochdrucks und der Ausscheidung der erwähnten Substanzen ergeben, so sollte versucht werden, daraus diagnostische Möglichkeiten abzuleiten.

BEMERKUNGEN ZU DEN REGULATIONSTÖRUNGEN DES NORMALEN BLUTDRUCKS UND ZUR HYPERTONIE

Der Blutdruck wird sehr exakt auf eine bestimmte Höhe einreguliert. Die eigenreflektorische Blutdruckregulation erfolgt teils durch chemisch-humorale Mechanismen, z. B. durch Produkte des Intermediärstoffwechsels, durch kompliziertere und den ganzen Organismus betreffende Regulierungsvorgänge über die endokrinen Drüsen und in der Hauptsache durch das autonome Nervensystem, Pressoreceptoren, die die Höhe des jeweiligen Blutdrucks registrieren und zentralwärts signalisieren,

liegen in der Adventitia der großen Arterien. Die Auswirkungen der Reflexe über die Pressorezeptoren bestehen in einer Abnahme der Herzfrequenz (2) und der Kontraktilität der Myocardfasern, in einem Absinken des Sympathicustonus der arterio-venösen Anastomosen, in einer Dilatation der Venen und in einem Absinken des peripheren Widerstandes sowie in einer Hemmung der Ausschüttung von antidiuretischem Hormon aus dem Hypophysenhinterlappen. KALKOFF (3) nimmt ein zweites afferentes System der Blutdruckregulation an: Ein örtlich im Bereich der Rezeptorenzonen erzeugter Adrenalinspiegel stellt einen spezifischen Reiz für die Pressorezeptoren dar.

Die Hypertonie sei in Bezug auf die vorliegende Arbeit definiert als eine krankhafte Blutdruckerhöhung im großen oder kleinen Kreislauf, wobei Hypertonie im großen Kreislauf dann vorliegen soll, wenn nach mehrtagiger Bettruhe bei Jugendlichen der diastolische Blutdruck über 85 mm Hg, bei älteren Patienten über 90 mm Hg und der systolische Blutdruck längere Zeit über 100 mm Hg liegt. Von der Hypertonie ist die hypertone Regulationsstörung abzugrenzen, bei der Blutdrucksteigerungen von verschiedener Höhe mit unterschiedlichem Verhalten des systolischen und des diastolischen Blutdrucks sowie der Blutdruckamplitude auftreten. Die hypertone Regulationsstörung kann schon in Ruhe vorhanden sein, sie kann sich aber auch erst nach Belastung zeigen. Im folgenden wird sie aufgrund ihrer Genese, nämlich einer Fehleinstellung des vegetativen Systems bei konstitutioneller Disposition und aufgrund ihrer Symptomatik als psychogener Erregungshochdruck bezeichnet. Die Übergänge zur essentiellen Hypertonie sind fließend.

Unter primärer, essentieller oder genuiner Hypertonie ist diejenige Form des Hochdrucks zu verstehen, bei der keine organischen Veränderungen an den Gefäßen oder an den Organen festgestellt werden können.

Eine Hypertonie tritt in 50 bis 55 % der Fälle mit akuter Nephritis und in 80 % der Fälle bei der vaskulären Form der chronischen Nephritis auf (4). Auch einseitige Nierenerkrankheiten, wie die Pyelonephritis, weisen in 44 % der Fälle eine Hypertonie auf. Bei der Glomerulonephritis geht nur die schwere, postinfektiöse Form mit einer Blutdrucksteigerung einher. Veränderungen an den Glomeruli führen zu einer Mangel durchblutung des Parenchyms und zur Ausscheidung blutdrucksteigernder Stoffe. Der Hypertonus ruft wiederum Veränderungen an den Gefäßen hervor, wodurch die Mangel durchblutung aufrechterhalten bleibt.

Im Tierversuch kann eine Hypertonie durch Entfernung einer Niere und Drosselung der Durchblutung der anderen Niere hervorgerufen werden (5). Von der Niere wird ein Enzym, das Renin, in das Blut abgegeben, das aus einem α_2 -Globulin ein gefäßkontrahierendes Polypeptid (Angiotensin) abgespaltet.

Klinische und experimentelle Beobachtungen zeigten, daß die bei der Nephritis auftretende Hypertension nicht ausschließlich ein Drosselungshochdruck ist, weil

nur in einem Teil der Fälle Angiotensin im Blut vermehrt nachgewiesen werden kann. Für die Entstehung der Hypertonie macht man neben der Angiotensinbildung auch die bereits erwähnten Catecholamine und eventuell andere biogene Amine, wie Dopamin und Serotonin, verantwortlich.

Ein ähnlicher Mechanismus wie für die Angiotensin-Freisetzung aus der inaktiven Vorstufe Angiotensinogen liegt beim Kallikrein-Kallidin-System vor.

I. THEORETISCHER TEIL

a. Vorkommen im Organismus

1925 beobachtete E. K. FREY bei intravenöser Injektion von einigen Kubikzentimetern Harn am narkotisierten Hund ein Absinken des mittleren arteriellen Blutdrucks bei gleichzeitig ansteigender Pulsfrequenz (6). Der Blutdruck kehrte innerhalb weniger Minuten auf seinen Ausgangswert zurück. Wurde der Harn vor der Injektion gekocht oder durch Tierkohle filtriert, so unterblieb die Blutdrucksenkung. In Untersuchungen, welche sich über längere Zeit erstreckten, wurde von WERLE u. Mitarb. erkannt, daß es sich bei dem blutdrucksenkenden Prinzip um ein Polypeptid, das Kallidin, handelt, welches aus seiner inaktiven Vorstufe, dem Kallidinogen, durch das Enzym Kallikrein freigesetzt wird.

Ein Bildungsort des Kallikreins ist das Pankreas, von wo es über die Ductus pancreatici in den Darm gelangt. (7) Ob es auch auf dem Weg der inneren Sekretion in das Blut gelangt, ist noch nicht entschieden. Das Pankreaskallikrein liegt als Kallikreinogen vor, also zum größten Teil in enzymatisch inaktiver Form (8). Bei Einwirkung des Trypsins wird das Pankreaskallikreinogen gespalten und das Kallikrein in seine aktive Form übergeführt. Auch im Blutserum liegt das Kallikrein in Form des Kallikreinogens vor (9).

Die Ausscheidung des Kallikreins erfolgt durch die Nieren. 1934 fanden H. KRAUT, E. K. FREY, E. WERLE und E. SCHUTTZ beim Menschen eine durchschnittliche Kallikrein-Konzentration von 0,22 KE/ml Harn und eine durchschnittliche Kallikrein-Tagesausscheidung von 210 KE. (Mittelwert aus einer großen Zahl von Bestimmungen bei einem großen Streubereich). Bei ein und demselben Menschen schwankt die tägliche Kallikrein-Ausscheidung in engeren Grenzen, während sich bei verschiedenen Menschen große Unterschiede der täglichen Harn-Kallikrein-Ausscheidung finden (10). 1938 fanden E. WERLE und H. KORSTEN bei verschiedenen Krankheitsbildern eine Vermehrung oder Verminderung der Ausscheidung. Sie fanden bei essentieller Hochdruck eine Verminderung der Tages-Ausscheidung auf durchschnittlich 56 KE, beim renalen Hochdruck auf 17,6 KE und bei Diabetikern, die nicht auf Insulin eingestellt waren, auf 33 KE (1).

b. Pharmakologie des Kallikreins

Die Injektion von Kallikrein bewirkt durch Freisetzung von Kallidin eine Herabsetzung des mittleren arteriellen Blutdrucks durch Abnahme des peripheren Widerstandes infolge mäßiger Erweiterung der peripheren Strombahn (11), und zwar der Arte-

riolen und Kapillaren, nicht aber der kleinen Arterien (11, 12, 13). Es tritt eine Erweiterung und vermehrte Blutfüllung der genannten Gefäßabschnitte in der Haut und der Muskulatur (12, 13, 14, 15, 16), im Gehirn und in der Retina (13, 14) ein. Eine vermehrte Coronardurchblutung geht mit einer Erhöhung des Schlagvolumens und der Frequenz des Herzens einher (12, 13, 14). Die Durchblutung in den Gefäßgebieten des Darmes, des Mesenteriums, der Leber und der Nieren nimmt bei sinkendem, mittlerem Blutdruck passiv ab (12, 14).

c. Chemie des Kallikreins

Kallikrein ist hochmolekular (Molekulargewicht etwa 30 000), es ist thermolabil und wird durch Säuren, Alkalien und durch ultraviolettes Licht zerstört. Kallikrein hat amphoteren Charakter mit einem isoelektrischen Punkt bei pH 4,2 und ist nur in Wasser, verdünntem Alkohol oder -Aceton und in Flüssigkeiten mit hoher Dielektrizitätskonstante löslich. Bei einer Alkohol- oder Acetonkonzentration von mehr als 50 % wird Kallikrein aus seinen Lösungen gefällt (17).

d. Bestimmungsmethode für Harnkallikrein

Menschlicher oder tierischer Harn wird unter Toluol gesammelt und im Kühlschrank aufbewahrt. Ein Teil des Harns wird 24 Stunden gegen fließendes Leitungswasser dialysiert. Die Kallikreinbestimmung erfolgt im biologischen Test am Carotisblutdruck des narkotisierten Hundes gegen ein Standard-Kallikrein-Präparat.

e. Definition des Standard-Kallikrein-Präparates

Eine Kallikrein-Einheit (= 1 KE) ist diejenige Menge Kallikrein, die bei intravenöser Injektion an der Carotisdruckkurve des Hundes dieselbe Wirkung hervorruft wie 5 ml normaler Menschenharn, der durch Cellophanmembran gegen fließendes Leitungswasser dialysiert wurde. Diese 5 ml müssen einer Sammelprobe von mindestens 50 l Harn entnommen werden, die von einer größeren Anzahl gesunder Menschen stammen, wobei besondere Vorsichtsmaßnahmen zu berücksichtigen sind.

II. EXPERIMENTELLER TEIL

1. TIERVERSUCHE

a. Versuchsanordnung

Durch ein befreundetes Laboratorium wurden uns Ratten zur Verfügung gestellt, bei denen durch Exstirpation einer Niere und Drosselung der Durchblutung der verbleibenden Niere ein Hochdruck mit systolischen Werten zwischen 210 und 270 mm Hg erzeugt worden war. Bei einem Teil der operierten Tiere trat jedoch kein Hochdruck auf, die systolischen Blutdruckwerte dieser Tiere betrugen 120-145 mm Hg. Bei gesunden unbehandelten Tieren wurden systolische Blutdruckwerte zwischen 110 und 120 mm Hg gemessen. Wir bestimmten ca. 6 Wochen nach der Operation bei den Tieren die Kalikkrein-Ausscheidung. Dazu wurden jeweils 2 Ratten in Stoffwechselkäfigen gehalten. Die Tiere erhielten Ratten-Standard-Kost, Latz und Wasser ad libitum. Nach 4 Tagen Eingewohnungszeit wurde die tägliche Harnmenge unter Toilett gesammelt und, wie beschrieben, die tägliche Kalikkrein-Ausscheidung über 4-8 Tage bestimmt. In vier bis sechs voneinander unabhängigen Serien wurden 17 operierte Tiere mit Hochdruck des selben Stammes untersucht. Die operierten Ratten mit Hochdruck befanden sich nach mehreren Monaten noch in gutem Allgemeinzustand. Bei einer Serie wurde nach Totung der Kalikkreinstatus bestimmt, d.h. es wurde der Kalikkreingehalt des Serums, des Harnes und des Pankreas ermittelt. Die Kalikkreinbestimmung in den verschiedenen Untersuchungsmaterialien erfolgte, wie beschrieben. Am schließlichen Teil am Morgen wird der Harn des Hundes,

Der Harn der Hochdruckkranken verursacht nach Ausschalten der Kalikkreininwirkung durch kurzes Aufkochen keine Blutdrucksteigerung.

Die Bestimmung von inaktivem, bei Nierenschädigung beobachtetem Kalikkrein im Harn erfolgte nach Inkubation mit Trypsin: Die inaktive Vorstufe Kalikkreinogen (gen) wird durch 1 mg Trypsin pro 1 ml Harn bei einer Inkubationsdauer von 20 Minuten in das aktive Kalikkrein übergeführt.

Im Serum liegt das Kalikkrein nur in einer inaktiven Form vor. Die Freilegung erfolgt durch Inkubation mit Trypsin bei 30°C für 20 Minuten. Dabei unterscheiden wir die drei Kalikkrein, die durch 1 mg, 2 mg und 3 mg Trypsin maximal freigelegt werden können. Das Kalikkrein, das durch Trypsin aus Serum freigelegt wird, wird als KTS - eine Vorstufe als KTS-gen bezeichnet. Der KTS-Spiegel, den man durch Zusatz von 1 mg Trypsin zu 1 ml Serum nach einer Inkubationsdauer von 20 Minuten ermittelt, beträgt beim gesunden Menschen etwa 3-4 KE/ml.

b. Die Kallikrein-Ausscheidung bei Ratten mit und ohne Hochdruck

Die Harnkallikrein-Ausscheidung bei Hochdruckratten mit systolischen Blutdruckwerten zwischen 210 und 270 mm Hg und bei operierten Ratten, bei denen annähernd normale systolische Werte von 120-145 mm Hg gemessen wurden (operierte Ratten ohne Hochdruck) sowie bei unbehandelten Ratten mit normalem Blutdruck ist in Tabelle 1 dargestellt. Aus der Tabelle geht hervor, daß bei Ratten mit Hochdruck der 1. Serie die Kallikrein-Ausscheidung auf 9,3 % der Kallikrein-Ausscheidung der unbehandelten Ratten vermindert ist. Bei den Ratten mit Hochdruck der 2. Serie war die Kallikrein-Ausscheidung auf 43,5 % und bei den Ratten mit Hochdruck der 3. Serie auf 25,4 % der Ausscheidung der unbehandelten Ratten abgesunken.

Die Kallikrein-Konzentration des Harns war bei den Hochdruckratten der 1. Serie auf den 50. Teil der Kallikrein-Konzentration der unbehandelten Ratten reduziert (2 %), während sie bei den Hochdruckratten der 2. Serie 13,4 % der Kallikrein-Konzentration der unbehandelten Tiere ausmachte. Die Harnausscheidung pro Tag war bei den Hochdruckratten der 1. Serie 5,4 mal höher als bei den unbehandelten Ratten und 2,6 mal höher als bei den Ratten ohne Hochdruck derselben Serie. Die Hochdruckratten der 2. Serie schieden die 2,5fache, die der 3. Serie die 5-fache Harnmenge aus wie unbehandelte Ratten.

Der Abfall der Ausscheidung aktiven Kallikreins ging nicht mit einem Anstieg des inaktiven Kallikreins einher. Die Ausscheidungswerte der operierten Ratten ohne Hochdruck in der 2. Serie unterscheiden sich nicht wesentlich von den Werten der unbehandelten Ratten, die Werte lagen im Bereich der normalen Schwankungsbreite. Die Ausscheidungsfunktion der bei ihnen verbliebenen linken Niere entsprach also etwa der Funktion der gesunden Niere unbehandelter Ratten.

Tabelle 1: Kallikrein-Ausscheidung, Kallikrein-Konzentration des Harns und Harnausscheidung bei Ratten mit und ohne Hochdruck

Zahl	Ratten	KE/24 h	ml Harn/24 h	KE/ml
<u>1. Serie</u>				
6	operiert mit Hochdruck	1,2	29,3	0,05
6	operiert ohne Hochdruck	2,5	11,4	0,26
<u>2. Serie</u>				
4	operiert mit Hochdruck	5,6	13,3	0,45
4	operiert ohne Hochdruck	11,4	7,0	1,60
<u>3. Serie</u>				
7	operiert mit Hochdruck	4,4	27,0	-
8	unbehandelt	12,9	5,4	2,45

c. Der Kallikreingehalt verschiedener Gewebe bei Ratten mit und ohne Hochdruck

Tabelle 2: Durchschnittlicher Kallikreingehalt verschiedener Gewebe sowie Mittelwert des aus Serum durch Trypsin freigelegten Kallikreins (KTS) bei Ratten

Ratten	KTS/ml			Darm Pankreas Submax.		
	1 mg	2 mg	3 mg KE	KgE/g	KE+KgE/g	KE/g
<u>1. Serie</u>						
operiert mit Hochdruck	4,2	12,3	10,8	5,0	75	-
operiert ohne Hochdruck	6,3	9,9	11,6	5,0	45	-
<u>2. Serie</u>						
operiert mit Hochdruck	6,5	8,0	6,5	3,2	12	2700
operiert ohne Hochdruck	6,2	10,6	8,2	3,0	47	2400
unbehandelt	0,5	9,0	11,0	-	-	-

Die Ergebnisse der Bestimmung des Kallikreins aus sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Sämtliche Werte liegen innerhalb der normalen Schwankungsbreite. Die

Zahl der gemessenen Werte ist in jedem Fall zu klein, um gültige Schlüsse aus den Abweichungen ziehen zu können.

d. Diskussion der Tierversuche

Da keine Unterschiede im Kallikreingehalt des Serums und der verschiedenen kallikreinbildenden Gewebe bei operierten hochdruckkranken und bei operierten nicht hochdruckkranken Ratten feststellbar waren, und da die Kallikrein-Ausscheidung bei intakten Tieren als ein Maß der Kallikreinbildung angesehen wird, kommt in unseren Versuchen als Ursache der veränderten Kallikrein-Ausscheidung eine von der Norm abweichende Kallikreinbildung nicht in Betracht, es sei denn, daß das im Harn ausgeschiedene Kallikrein aus der Niere selbst stammt. Außerdem konnten wir nachweisen, daß eine verminderte Kallikrein-Ausscheidung nicht durch die Ausscheidung blutdrucksteigernder Substanzen im Harn vorgetauscht wird. Wir müssen daher annehmen, daß die verbliebene, durch die Operation geschädigte Niere für die veränderte Kallikrein-Ausscheidung verantwortlich ist. Die Exstirpation einer Rattenniere bewirkt dieselben Veränderungen an den Arteriolen der anderen Niere sowie des ganzen Körpers, wie sie bei der menschlichen Hypertonikerniere vorkommen, nämlich eine Vermehrung der Elasticalameilen und Hyalinisierung der Gefäßwand, also eine Arteriosklerose. Exakte Angaben über die Funktionseinschränkung der verbliebenen Niere können anhand unserer Versuche nicht gegeben werden: Das starke Ansteigen der täglichen Harnmenge bei den operierten Tieren, insbesondere bei denen mit Hochdruck, läßt auf eine Herabsetzung der Fähigkeit zur Harnkonzentrierung schließen. Es liegt also eine tubuläre Insuffizienz vor. Ein Anstieg inaktiven Kallikreins im Harn konnte in unseren Versuchen nicht nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu steigt die Ausscheidung inaktiven Kallikreins bei experimenteller isolierter Tubulusschädigung der Rattenniere durch Schwermetalle an (18). Daher sehen WERLE und VOGEL die Tubuli als Ort der Überführung von inaktivem in aktives Kallikrein an.

Man kann deshalb annehmen, daß das inaktive Kallikrein bei den operierten Tieren mit tubulärer Niereninsuffizienz nicht bis in die Tubuli gelangt, weil es sonst als solches im Harn erscheinen müßte.

Es ist auffallend, daß bei den operierten Ratten mit Hochdruck die Ausscheidung aktiven Kallikreins signifikant absinkt. Auch dies kann in der Weise gedeutet werden, daß aufgrund des in den Tubuli in geringem Ausmaß vorhandenen inaktiven Kallikreins nur eine reduzierte Überführung in das Kallikrein stattfinden kann. Die verschiedenen Folgezustände nach gleichartigen Operationen sind sicher operationstechnisch bedingt.

Wir nehmen aufgrund unserer Versuche an, daß die Schädigung der Nierenfunktion, die auf eine Beeinträchtigung der Filtration in den Glomeruli zurückgeht, Ursache

des Fehlens inaktiven Kallikreins im Harn, und daß die Schädigung des tubulären Apparates Ursache für die Verminderung aktiven Kallikreins im Harn ist,

2. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI HOCHDRUCKKRANKEN

Nachdem bei ein und derselben Versuchsperson die Höhe der täglichen Kallikrein-Ausscheidung nur geringeren Schwankungen unterworfen ist, scheint es zulässig, aus der einmaligen Bestimmung der Kallikrein-Ausscheidung in 24 Stunden auf eine Abweichung von der Norm zu schließen. Zu beachten ist hierbei aber, daß die normale Kallikrein-Ausscheidung einen weiten Streubereich aufweist.

Die Kallikrein-Konzentration des Harns wird nicht herangezogen, da diese zur Beurteilung der individuellen Kallikrein-Ausscheidung nicht geeignet ist (10). Die folgenden Angaben über die Höhe der Kallikrein-Ausscheidung beziehen sich alle auf den 24-Stundenwert.

Es wurde die Kallikrein-Ausscheidung von 48 Patienten mit sehr verschiedenen Diagnosen und Anamnesen bestimmt. Eine Einteilung der Patienten nach der Höhe der Kallikrein-Ausscheidung erwies sich als unzuweckmäßig. Wir versuchten darum die Patienten in Gruppen mit ähnlicher klinischer Symptomatik einteilen. Bei jeder Gruppe werden einige charakteristische Fälle mit anamnestischer und klinischer Symptomatik kurz dargestellt.

a. Gruppe 1 (psychogener Erregungshochdruck)

Bei 14 Patienten wurde bei einem labilen Hypertonie über längere Zeit nur eine leichte Blutdruckerhöhung nach Ausschluß verschiedener Ursachen die Diagnose einer vegetativen Dysregulation bzw. vegetativen Kreislaufregulationsstörung gestellt. In dieser Gruppe fand sich in keinem Fall eine Nierenerkrankung. Die Kallikrein-Ausscheidung lag bei 11 Patienten über 300 KE, wobei sogar bei 2 Patienten ein Wert von 799 KE festgestellt wurde. Die Kallikrein-Ausscheidung der übrigen 3 Patienten betrug 262 KE, 218 KE und nur einmal 92 KE/die.

Fall 1: M. R. ♂ 59 Jahre, seit mehreren Monaten anfallsweise starkes Pulsjagen, Schwindel, Kopfschmerzen, wetterabhängige peeling-nose Beschwerden und anfallsweise Blutdrucksteigerungen. Kallikrein-Ausscheidung 667 KE. Es besteht kein Anlaß für eine Nierenerkrankung. Ausschußdiagnose: vegetative Dysregulation.

Fall 2: P. P. ♂ 21 Jahre, aus der Anamnese gehen Schweißneigung, Paraesthesen und eine reduzierte Leistungsfähigkeit hervor. Die Blutdruckwerte sind sehr schwankend, jedoch eher normo- bis hypoton. Der Schellongtest ergibt eine orthostatische Kreislaufregulationsstörung. Therapie Omca und kreislaufstabilisierende Medikamente. Kallikrein-Ausscheidung 456 KE. Diagnose: ausgeprägte vegetative Dysregulation.

b. Gruppe 2 (hormonelle Regulationsstörungen)

Fall 3: D. M. ♀, 57 Jahre, Grundumsatz +74 %, der Radiojodtest ergibt eine ausgeprägte Hyperthyreose. Aus der Anamnese gehen paroxysmale Tachykardie und Adam-Stokes-Anfälle hervor. Die Anfälle, die mit Bewußtlosigkeit einhergehen und einige Minuten dauern, wiederholen sich seit 1955 3 Monate lang täglich. Sie treten bei Ärger und Aufregung auf und können durch Arbeit oder Halten der Hände in kaltes Wasser unterdrückt werden. Zunächst dachte man an cerebrale Anfälle oder an ein Phäochromocytom, wofür sich kein Anhalt ergab. Man führte später die Anfälle auf die massive Hyperthyreose zurück. Es lag ein Dauerhypertonus um 210/100 mm Hg vor. Kallikrein-Ausscheidung 430 KE.

Fall 4: F. A. ♂, 49 Jahre. Aus der Anamnese gehen anfallsweise Herzklopfen und Schweißausbrüche und hypokaliämisch bedingte Lähmungserscheinungen an Armen und Beinen hervor. Kallikrein-Ausscheidung 430 KE. Klinische Diagnose: Hyperthyreose.

Fall 5: A. J. ♂, 15 Jahre, 88,9 kg. Es liegen ausgeprägte Kreislaufregulationsstörungen und ein labiler Hypertonus sowie ein gestörter Kohlehydrat-Stoffwechsel vor. Die Kallikrein-Ausscheidung beträgt 835 KE (dies ist der höchste von uns gemessene Wert). Klinische Diagnose: Dystrophia adiposogenitalis.

c. Gruppe 3 (Nierenerkrankungen)

Bei 11 Patienten bestand eine Nierenerkrankung. Die Kallikrein-Ausscheidung lag in 9 Fällen unter 150 KE, 6 Fälle schieden zwischen 24 und 83 KE aus, in 2 Fällen 192 KE bzw. 405 KE.

Fall 6: H. S. ♂, 29 Jahre. Es liegt ein Dauerhypertonus um 270/180 mm Hg (bis 275/220 mm Hg) vor. Der Augenhintergrundbefund ergibt einen Fundus angiospasticus und eine Stauungspapille. Die Kallikrein-Ausscheidung ist sehr gering und deswegen nicht testbar. Klinische Diagnose: maligner Hypertonus (Nephrosklerose), Endangiitis obliterans generalisata, Dünndarmperforation.

Fall 7: W. W. ♀, 66 Jahre, Aufnahme im hypoglykämischen Schock. Es besteht seit längerer Zeit ein schwerer Diabetes mellitus, ein fixierter Hochdruck bei allgemeiner Gefäßsklerose (diabetische Retinopathie und morbus Kimmelstiel-Wilson) und eine dekompensierte cardiale Insuffizienz. Die clearance-Werte von 51 ml/min sprechen für eine Einschränkung der Nierendurchblutung. Die Kallikrein-Ausscheidung beträgt 32 KE.

In den übrigen Fällen lagen chronische Pyelonephritiden, ein maligner Hypertonus und einmal eine Nierenbeteiligung bei Diabetes mellitus vor. Bei sämtlichen Patienten fand sich ein mehr oder weniger stark ausgeprägter Dauerhochdruck mit hohen diastolischen Werten.

d. Gruppe 4 (essentieller Hochdruck)

Die Gruppe besteht aus 8 Patienten. Die Blutdruckwerte waren schwankend, immer jedoch stark erhöht. Die Kallikrein-Ausscheidung schwankte zwischen 39 KE und 442 KE. In der Hälfte der Fälle überstieg die Kallikrein-Ausscheidung nicht die Grenzen der Norm.

e. Gruppe 5 (verschiedene Erkrankungen)

Die Anamnesen und die klinische Symptomatik bei den 8 Patienten dieser Gruppe waren sehr unterschiedlich. Meistens war nicht der Hypertonie, sondern andere Erkrankungen die Ursache für eine stationäre Aufnahme, z. B. Polycythämia vera rubra (146 KE), Myocarditis (86 KE), epileptiforme Anfälle (68 KE), diencephale Störungen (59 KE) u. a. In dieser Gruppe lag die Kallikrein-Ausscheidung in keinem Fall über 150 KE.

In der Tabelle 3 sind die Befunde noch einmal zusammengefaßt dargestellt.

Tabelle 3: Zusammenstellung der im Text Seite 10-18 angeführten Fälle

Fall	Alter	Kallikrein KE/24 Std.	Form des Hochdrucks	Klin. Diagnose
1 M. R.	50 J.	667	paroxysmal	vegetative Dystonie
2 P. P.	31 J.	456	labil	vegetative Dysregulation
3 D. M.	57 J.	430	fixiert	Hyperthyreose
4 F. A.	49 J.	430	labil	Hyperthyreose
5 A. J.	15 J.	835	labil	Dystrophia adiposogenitalis
6 S. H.	29 J.	sehr gering, nicht meßbar	fixiert	maligne Nephrosklerose
7 W. W.	66 J.	32	fixiert	M. Kimme stiel-Wilson, allgemeine Gefäßsklerose

Diskussion zu Teil 2

Bei gesunden Versuchspersonen wird die Höhe der Kallikrein-Ausscheidung als ein Maß für seine Bildung im Organismus angesehen. Abweichungen von der Norm können daher bedingt sein durch eine Vermehrung oder Verminderung der Bildung. Andererseits kann aber auch eine Veränderung der Ausscheidungsverhältnisse die

Ursache für von der Norm abweichende Ausscheidungswerte sein.

Wir fanden bei vegetativ labilen Personen, bei denen kein Anhalt für eine Nierenerkrankung bestand, unabhängig von dem Ausmaß der jeweiligen Blutdrucksteigerung eine Vermehrung der Kallikrein-Ausscheidung (Tabelle 5). Die diastolischen Blutdruckwerte lagen in 8 von 14 Fällen mit psychogenem Erregungshochdruck zwischen 90 und 130 mm Hg, in nur 6 Fällen unter 90 mm Hg. Es handelte sich also hier vorwiegend um einen Widerstandshochdruck. Da möglicherweise die physiologische Bedeutung des Kallikreins in einer Beteiligung bei der Kreislaufregulation durch Senkung des peripheren Widerstandes liegt, könnte beim Krankheitsbild des vegetativ labilen Hochdrucks ein erhöhter Bedarf an solchen Regulationsgrößen vorliegen, wodurch die vermehrte Kallikrein-Ausscheidung erklärt werden könnte.

R. VOGEL und Mitarbeiter stellten fest, daß in Stress-Situationen und bei Zufuhr von Thyroxin die Kallikrein-Ausscheidung stark vermehrt ist (19). Das wird durch die vorliegenden Untersuchungen an Fällen mit Hyperthyreose bestätigt (Tabelle 3, Fall 3, 4), wobei wir auch den psychogenen Erregungshochdruck im Zusammenhang mit Stress-Situationen sehen. Hier wird ebenfalls der Mechanismus der Kreislaufregulation in erhöhtem Maße beansprucht.

Bei Patienten mit nephrogenem Hochdruck fanden wir in einer großen Zahl der Fälle eine verminderte Kallikrein-Ausscheidung (siehe Tabelle 5, Fall 6, 7, 11, 37 - 39). Dies bestätigt frühere Untersuchungen (1). 8 Patienten mit nephrogenem Hochdruck zeigten eine Polyurie (über 1500 ml Harn pro 24 Stunden), 6 Patienten normale Tagesurin-Ausscheidung (zwischen 800 und 1500 ml Harn) und 7 Patienten eine Oligurie (weniger als 800 ml Harn/24 Stunden). Bei akuter Nephritis ist die Konzentrationsfähigkeit der Nieren kaum gestört, die Harnmenge ist aber vermindert. Bei der chronischen Nephritis und bei der Schrumpfniere wird dagegen meistens eine Polyurie gefunden, die ein Beweis für die Tubulusinsuffizienz ist.

Bei Patienten mit Nephritis kam es nicht zu einem Ansteigen inaktiven Kallikreins im Harn. Da bei unseren Fällen mit chronischer Nephritis, bei denen eine Tubulusinsuffizienz vorlag, das inaktive Kallikrein nicht anstieg, kann man annehmen, daß das inaktive Kallikrein zum großen Teil in den Glomeruli zurückgehalten wird. Eine Beeinträchtigung der Filtrationsvorgänge bei einer Nephritis und eine Auswirkung auf die Ausscheidung aktiven und inaktiven Kallikreins im Sinne einer Verminderung kann daher angenommen werden.

Bei essentieller Hypertonie handelt es sich um einen Dauerhochdruck ohne Nierenanamnese. Da das Kallikrein jeweils nur im Augenblick seiner Aktivierung in die Kreislaufregulation eingreift, ist es nicht wahrscheinlich, daß es eine regulierende Rolle bei einer dauernden Abweichung des Blutdrucks von der Norm spielt (Tabelle 5, Fall 36, 41, 42).

I. THEORETISCHER TEIL

a. Entdeckung der Catecholamine

Das erste aller Hormone, Adrenalin, wurde 1901 aus Extrakten des Nebennierenmarks in kristallisierter Form gewonnen (Aldrich, Takamine, v. Furtth). Bald danach gelang FRIEDMANN die Aufklärung der Konstitution und STOLZ die Synthese des Adrenalins.

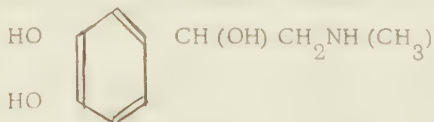
1949 entdeckte man, daß ein Homologes des Adrenalins, das Noradrenalin oder Arterenol, gleichzeitig gebildet und in einem bestimmten Verhältnis zum Adrenalin in das Blut abgegeben wird (BERGSTRÖM u. a.).

b. Vorkommen im Organismus

Das ruhende Nebennierenmark enthält etwa 80 % Adrenalin, etwa 20 % Noradrenalin und etwa 2 % Dopamin. Das Inkret des Nebennierenmarks besteht zu etwa 75 % aus Adrenalin, zu etwa 25 % aus Noradrenalin (20). Das Nebennierenmark der Neugeborenen enthält fast nur Noradrenalin. Im sympathischen Nervensystem ist das Noradrenalin der chemische Übermittler der Nervenimpulse (21).

c. Biosynthese, biologische Hauptabbauwege und Ausscheidung der Catecholamine

Adrenalin ist Dihydroxyphenyl-äthanol-methylamin



Das natürliche Adrenalin ist linksdrehend. Es entsteht durch Oxydation und Decarboxylierung aus den aromatischen Aminosäuren, wie man durch Verfütterung von markiertem D. L-Phenylalanin, das C^{14} in der Seitenkette enthielt, beweisen konnte (22). Die Methylgruppe stammt aus dem Methionin oder dem Cholin.

Neben dem Adrenalin kommt im Nebennierenmark das Noradrenalin vor, das am Stickstoff nicht methyliert ist und in unserem Schema der Biosynthese als Zwischenprodukt erscheint. Derivate des Adrenalins und Noradrenalins, "Metanephrin" und "Normetanephrin", entstehen durch Methylierung der metaständigen Hydroxylgruppe. Sie erscheinen im Harn z. T. als Glukuronide (z. B. 3-Methyl-4-glukonyladrenalin).

Die 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure entsteht aus den Aminen durch Desaminierung und nachfolgende Oxydation.

Im Urin werden nur ca. 5 % reines Noradrenalin und 4 % Adrenalin in freier Form ausgeschieden, was Versuche mit C^{14} radioaktiv markiertem Noradrenalin bzw. Adrenalin ergaben (22, 23). Der größte Prozentsatz der Catecholamine erscheint im Harn als der Metabolit 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure (32 ± 3 % nach GOODALL). Die restlichen Catecholamine werden als Methylnoradrenalin-Konjugate (19 ± 2 % nach GOODALL) bzw. als Methyladrenalin-Konjugate (42 % nach KIRSHNER) und als 3,4-Dihydroxymandelsäure ausgeschieden (24).

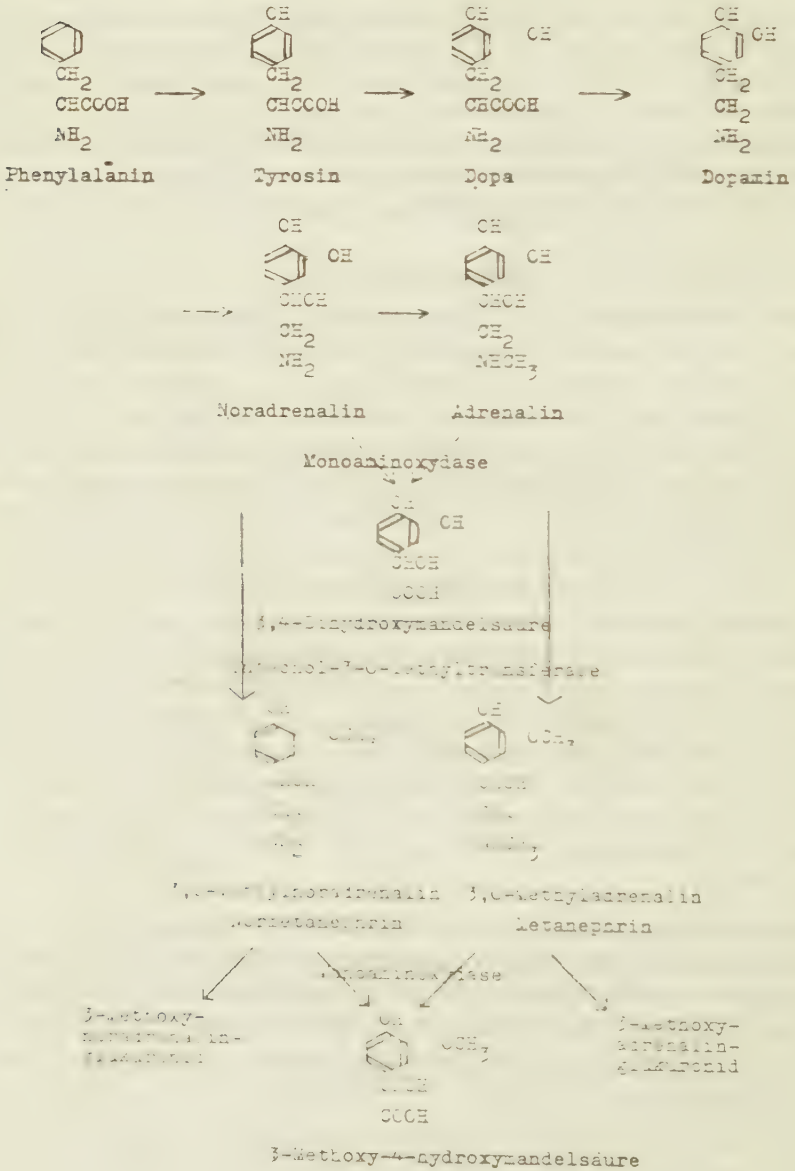
d. Pharmakologie der Catecholamine

Die beiden Hormone weisen deutliche Unterschiede in ihrer Wirkung auf. Adrenalin, das im Nebennierenmark gebildet wird, stellt ein Notfallshormon dar, das bei Situationen, die eine Aktivierung aller Kräfte erfordern, ausgeschüttet wird. In Stress-Situationen, bei Schreck und Angst, bei starker Hypoglykämie oder im Sauerstoffmangel werden über eine zentralnervöse Reizung vermehrt Hormone ausgeschüttet, was nach CANNON als Notfallfunktion der Hormone bezeichnet wird ("emergency function"). BRÜCKE nennt den Vorgang der Adrenalin-Ausschüttung "Bereitschaftsreaktion".

Das Adrenalin bewirkt eine Erhöhung des Herzminutenvolumens, weil Blut durch Venoconstriktion mobilisiert und die Herztätigkeit angetrieben wird. Der diastolische Blutdruck sinkt durch Abnahme des peripheren Strömungswiderstandes ab, der systolische Druck steigt, vor allem durch eine Steigerung des Schlagvolumens des Herzens, an, so daß der arterielle Mitteldruck unverändert bleibt oder nur leicht ansteigt. Das Adrenalin ist also im wesentlichen ein Hormon, welches die Blutverteilung beeinflußt. Unter Grundumsatzbedingungen überwiegt bei der Adrenalinwirkung die gefäßerweiternde Komponente, so daß nur in der Haut, in Darm und Niere eine Gefäßverengung, vor allem aber in der Muskulatur eine Gefäßerweiterung eintritt (25).

Noradrenalin, das den peripheren sympathischen Nervenendigungen für die Reizübertragung vasopressorischer Impulse vom Nebennierenmark zur Verfügung gestellt wird, stellt einen wichtigen Faktor für die Aufrechterhaltung des Gefäßtonus dar (26). Dementsprechend hat es eine vasoconstrktorische Wirkung, durch die der diastolische Blutdruck und der arterielle Mitteldruck ansteigt und das Herzminutenvolumen absinkt.

Biosynthese und biologische Hauptabbauewege der Catecholamine



Die Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin im physiologischen Dosierungsbereich sind folgende:

System	Adrenalinwirkung	Noradrenalinwirkung
Herzfrequenz	Tachykardie	Bradykardie
Blutdruck	leichter Anstieg	starker Anstieg
Blutdruckmechanismus	Minutenvolumenhochdruck	Widerstandshochdruck
Hautgefäße	Constriktion	Constriktion
Muskelgefäße	Dilatation	Constriktion
Darm	Erschlaffung	Erschlaffung
Pupillen	starke Erweiterung	geringe Erweiterung
Schweißdrüsen	Anregung	Anregung
Leukocyten	starker Anstieg	geringer Anstieg
Blutzucker	starker Anstieg	geringer Anstieg
Stoffwechsel (GU)	starker Anstieg	geringer Anstieg
Rectaltemperatur	Anstieg	keine Wirkung

Die durch Adrenalin bewirkte Blutzuckererhöhung geht auf einen gesteigerten Glykogenabbau in der Leber zurück. Gleichzeitig kommt es zu einer Glykogenolyse in der Muskulatur, die zu einer Erhöhung des Milchsäuregehaltes im Blut führt. Nach Abklingen der Adrenalinwirkung ist der Glykogengehalt der Leber hingegen erhöht, das Muskelglykogen vermindert. In der Bilanz ist also Glykogen vom Muskel nach der Leber verschoben worden, und zwar über die Blutmilchsäure (25). Das Nebennierenmark spielt wahrscheinlich für die Regulierung des Blutzuckers innerhalb der normalen Schwankungsbreite keine Rolle. Erst bei starkem Absinken des Blutzuckerspiegels wird durch das Nebennierenmark Glykogen mobilisiert.

Die Hypoglykämie stellt einen Reiz für die sympathischen Zentren dar; über Reizung der nn. splanchnici kommt es zur Ausschüttung von Adrenalin, das den Organismus in der angegebenen Weise durch einen rasch reagierenden Notfallmechanismus vor plötzlich eintretender Hypoglykämie schützt. Der Mechanismus der Hormonabgabe unterscheidet sich von demjenigen anderer endokriner Drüsen, weil er über den Nervenweg stimuliert wird, und zwar über sympathische Fasern des n. splanchnicus. Da diese Fasern dem Nebennierenmark dauernd Impulse von den Zentren des Zwischenhirns und der Medulla oblongata zuführen, wird eine dauernde Hormonabgabe unterhalten. Die abgegebene Hormonmenge beträgt 0,07 µg je kg Körpergewicht und Minute (26). Bei erhöhtem Sympathicotonus kann sie auf 0,35 µg/kg und Minute ansteigen.

Die isolierte Entfernung des Nebennierenmarkes hat keine tiefer greifenden Störungen zur Folge. Da aber auch in den Paraganglien chromaffines Gewebe vorkommt, kann man keine Aussagen über die Lebenswichtigkeit des chromaffinen Systems als Ganzes machen.

II. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

a. Verwendete Methode und Normalwerte der Catecholamine und Metaboliten im Harn

Die Bestimmung der Ausscheidung an Catecholaminen bei Patienten mit Hochdruck, welche durch diese Übersicht erfaßt wurden, wurde mit der von v. EULER und FLODING (27) angegebene Methode durchgeführt, die 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure wurde nach der Methode von KRAUPP und Mitarbeitern (28) bestimmt.

Die Literaturangaben über Normwerte der Catecholamin-Ausscheidung gesunder Versuchspersonen im 24-Stundenurin weisen, abgesehen von einer, nicht sehr wesentliche Unterschiede auf:

A = Adrenalin, NA = Noradrenalin, VMS = Vanillylmandelsäure

v. EULER	30 μ g NA	
	10 μ g A	
SCHÜMANN	bis 43 μ g NA	
	bis 5 μ g A	
SACK und KOLL	29 μ g NA	4 - 6 mg VMS
	11 μ g A	
ROTH und KVALE	119 $\pm$ 73 μ g NA + A	
LUND	30 - 85 μ g NA + A	
KNAUFF	10 - 53 μ g NA	
	3 - 13 μ g A	
RITZEL und	58 $\pm$ 27 μ g NA	
HUNZINGER	23 $\pm$ 16 μ g A	

Adrenalin-Noradrenalinwerte zwischen 50 und 200 μ g in der Tagesurinmenge erregen Verdacht auf Phäochromocytom (24, 29). Während die Ausscheidungswerte bei bettlägerigen Patienten niedriger sind - 8 bis 20 μ g Noradrenalin, 2 bis 4 μ g Adrenalin (30) -, sind sie bei körperlicher Arbeit (31), Aufregung, Angstzuständen, bei Herzinfarkt (32), bei Delirium tremens (33), bei manchen Hypertonieformen und bei Thalliumvergiftung erhöht (32). KVALE und ROTH (36) beobachteten auch bei Urämie, Ikterus, Lymphom, Hirndruck, nach Achromycintherapie, nach In-

halation von Asthmamitteln und nach Gabe von Medikamenten, welche adrenalinähnliche Substanzen enthalten, erhöhte Ausscheidungen. Während und einige Tage vor der Periode des Harnsammelns darf der Patient keine Nahrungsstoffe zu sich nehmen, die VMS enthalten, besonders Bohnenkaffee und Bananen. Es dürfen keine Monoaminoxidasehemmer (z. B. Iproniazid, Marsilid) verordnet werden, da sie die VMS-Werte mehrere Tage lang herabsetzen (24). Eine vermehrte Noradrenalin-Ausscheidung durch Sympathicolytica und andere Pharmaca, wie Reserpin und Guanethidin, muß vermieden werden (29).

b. Einteilung des Patientenmaterials

Das Untersuchungsmaterial umfaßt 36 Patienten, die sich epikritisch in die folgenden Diagnosegruppen einteilen lassen:

Phäochromocytome	5
Psychogener Erregungshochdruck	23
Essentieller Hochdruck	19
Labiler Hochdruck	6
Chronische Glomerulonephritis	3
Chronische Pyelonephritis	9
Nierenarterienstenose	5
Maligne Nephrosklerose	4
Morbus Kimmelstiel-Wilson	2
Hyperthyreose	8
Sonstige hormonelle Regulationsstörungen	3
Andere Grunderkrankungen	9

Im Hinblick auf unsere Fragestellung teilten wir die Patienten nach der Höhe der Catecholamin-Ausscheidung in drei Gruppen:

1. Gruppe: Catecholamin-Ausscheidung 0-50 µg/24 Std.
2. Gruppe: Catecholamin-Ausscheidung 50-200 µg/24 Std.
3. Gruppe: Catecholamin-Ausscheidung über 200 µg/24 Std.

Alle folgenden Angaben über die Höhe der Ausscheidung von Adrenalin (A), Noradrenalin (NA) und Vanillylmandelsäure (VMS) beziehen sich auf die 24-Stundenwerte.

Innerhalb dieser Gruppe wurden die folgenden anamnestischen, diagnostischen Daten und Befunde zur Beurteilung der Hochdruckform herangezogen:

1. Hinweise auf die Ätiologie der Hochdruckkrankheit
2. Vorläufige und endgültige klinische Diagnose
3. Blutdruck: Form (labil, fixiert, paroxysmal) und Höhe

4. Die bei den einzelnen Diagnosegruppen gezielt unternommenen Untersuchungen
5. Ergebnisse von Provokationstests (Histamin-, Regitin- und Coldpressure-Test).

c. Durchführung und Bedeutung der Provokationstests

Der Coldpressure-Test wird mit dem Histamin-Test kombiniert (34). Die Durchführung verläuft in folgender Weise; Kontrolle des Ruheblutdrucks am liegenden Patienten mit mindestens 10 Messungen über 30 Minuten. Eintauchen des anderen Arms in Wasser von 4°C, 20 cm tief, 1 Minute lang. Der Blutdruck wird während des Eintauchens nach 15, 30 und 60 Sekunden gemessen. Die Blutdruckdifferenz zwischen diesen Werten ist ein Maß für die Kreislaufstabilität. Diese Differenz kann sowohl bei Phäochromocytom als auch bei Fällen mit Hypertonie anderer Genese sehr groß sein. Verdacht auf Phäochromocytom besteht, wenn der Histamin-Test einen stärkeren Blutdruckanstieg ergibt als der Coldpressure-Test.

ROTH und KVALE machten 1945 auf die Bedeutung der Histamin-Festung für die Diagnostik des Phäochromocytoms aufmerksam. Dabei von Sedativa, antihypertensiven Pharmaca und Analgetica können den Histamineffekt paralysieren, die Patienten müssen also mehrere Tage vor Ausföhrung der Testversuche medikamentenfrei sein.

Die Kontrollperiode erfolgt wie vor dem Coldpressure-Test. Es werden 0,025 mg oder 0,050 mg Histamin in 5 Sekunden intravenös gegeben. Nach der Injektion wird der Blutdruck im Abstand von 30 Sekunden über einen Zeitraum von 5 Minuten gemessen. Nach einer initialen Blutdrucksenkung erfolgt ein stöcker Blutdruckanstieg mit einem Maximum nach 2 Minuten. Der Test ist positiv, wenn der Druckanstieg systolisch 35 mm Hg und diastolisch 25 mm Hg übersteigt. Auf dem Höhepunkt der Reaktion treten charakteristische klinische Zeichen einer Phäochromocytom-Blutdruckkrise in Erscheinung, Angst, Gesichtsrötung, kalte Extremitäten, Übelkeit, Kopfschmerz und präcordiale Schmerzen. Am Ende der Krise erfolgt ein Schweißausbruch.

Regitin-Test: Der Patient darf mehrere Tage vor dem Test keinerlei Medikamente erhalten, die Kontrollperiode erfolgt wie vor dem Coldpressure-Test. Die Testdosis 3 mg Regitin wird in 5 Sekunden intravenös gegeben und anschließend Blutdruck und Puls im Abstand von 30 Sekunden über 40-45 Minuten gemessen. Der Test fällt dann positiv aus, wenn 2-4 Minuten nach der Injektion systolisch eine Blutdrucksenkung um 35 mm Hg, diastolisch um 25 mm Hg eintritt. Die Wirkungsintensität des Regitins und des Histamins hängt von der Dosis und der Injektionsgeschwindigkeit ab. Der Regitintest wird am besten an einen Histamintest angeschlossen.

d. Die Catecholamin-Ausscheidung bei Hochdruck verschiedener Genese mit ausgewählten Fällen

α) Psychogener Erregungshochdruck

23 Patienten befinden sich in der 1. Gruppe; davon hatten 13 Patienten subnormale Gesamtcatecholaminwerte zwischen 4,6 µg und 10,4 µg. Die VMS lag zwischen 0,5 mg und 3,72 mg. Die Urinmengen lagen zwischen 280 ml und 1340 ml/24 Std. 4 Patienten hatten Gesamtcatecholamin-Ausscheidungen zwischen 50 µg und 145 µg. Die VMS-Werte lagen zwischen 1,1 mg und 1,5 mg, die Urinmengen zwischen 600 ml und 930 ml/24 Std. Bei 12 von insgesamt 23 Patienten lag ein paroxysmaler Hypertonus vor, bei 4 Patienten gleichzeitig paroxysmale Tachykardie, 5 Patienten hatten seit mehreren Jahren Bluthochdruck. Die Mehrzahl der Fälle gehörte der Altersgruppe zwischen 20 und 30 Jahren an, 10 Patienten waren übergewichtig, in 2 Fällen lag konstitutionelle Fettsucht vor.

Fall 8: K. F., ♂, 31 Jahre. Es besteht ein paroxysmaler Hypertonus; RR in Ruhe 170/100 mm Hg, RR im Anfall 220/150 mm Hg. Es ergab sich ein positiver Histaminetest.

	Blutzucker	Leukocyten
Anfall	119 mg %	7300/mm ³
2 Stunden danach	84 mg %	8000/mm ³
NA 7 µg, A 1 µg.		

β) Essentieller Hochdruck

In Gruppe 1 befinden sich 14 Fälle mit meist subnormalen Catecholamin-Ausscheidungen von 2,0 µg. Die VMS-Werte lagen zwischen 0,1 mg und 3,70 mg. 2 Fälle hatten Catecholamin-Ausscheidungen von 100,0 µg und 130 µg, 2 weitere Fälle von 245 µg und 260 µg.

8 Fälle der Gruppe 1 befanden sich im labilen Stadium der Hypertonie; nach längerer Bettruhe trat noch Normalisierung des Blutdrucks ein. 7 Fälle der Gruppe 1 hatten einen fixierten Hypertonus mit stark erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckwerten (von 190/125 bis 260/155 mm Hg.). Bei 7 Fällen bestanden schon Hinweise auf renale Genese des Hochdrucks. Bei 2 Fällen mit paroxysmaler Hypertonie bei fast normalen Ruheblutdruckwerten bestand Nikotin- und Alkoholabusus.

Fall 9: W. S., ♂, 54 Jahre. Seit 1953 ist ein erhöhter Blutdruck bekannt. Damals hatte der Patient Schwitzen, Herzklopfen, Atemnot. Jetzt besteht ein fixierter Hypertonus von 220/150 mm Hg. Kelchdeformaten im Pyelogramm lassen eine abgelaufene Pyelonephritis vermuten. NA 32,8 µg, A 15,6 µg. Klinische Diagnose: Adipositas (93 kg), Diabetes mellitus, essentielle Hypertonie, Übergangshochdruck zur Renalisation.

γ) Labiler Hochdruck

5 Patienten gehören Gruppe 1 an. Die Gesamtcatecholamin-Ausscheidungen lagen

zwischen 6,2 und 14,4 μg , also im subnormalen Bereich. Die VMS-Werte lagen zwischen 1,0 mg und 2,7 mg. Der Blutdruck stieg von normalen Ausgangswerten zwischen 120/80 und 140/90 mm Hg nach Belastung und spontan in einer Krise an. Histamin- und Regitin-Test verliefen negativ.

Fall 10; E. H. p., 51 Jahre, die Patientin leidet an Anfällen plötzlicher Übelkeit, Herzklopfen, Atemnot, Druck im Kopf. Der Ruheblutdruck beträgt 140/100 mm Hg, nach 10 Kniebeugen steigt er auf 220/170, in einer Blutdruckkrise auf 240 mm Hg systolisch an. Eine renale Genese des Hypertonus wird entkräftet, NA 5,2 μg , A 1,0 μg . Es kann kein Nachweis eines chromaffinen Tumors erbracht werden. Klinische Diagnose: Basale Hirnschädigung, labile Hypertonie, latente Herzinsuffizienz, fundus hypertonicus.

♂) Nephrogener Hochdruck

Er umfaßt mehrere Diagnosegruppen:

Die defektgeheilte und chronische Glomerulonephritis,
die chronische Pielonephritis,
die Nierenarterienstenose,
die maligne Nephrosklerose,
Morbus Kimmelstiel-Wilson.

Zu Gruppe 1 gehören 13 Fälle mit Gesamtecatecholaminwerten von 1,6 μg bis 40 μg . Davon lagen 11 Fälle im subnormalen Bereich zwischen 0,6 μg und 12,0 μg . Die VMS-Werte lagen zwischen 0,6 mg und 3,6 mg.

Zu Gruppe 2 gehören 7 Patienten mit Gesamtecatecholaminen von 54 μg bis 148,4 μg .

In Gruppe 3 befinden sich 3 Patienten mit folgenden Gesamtecatecholaminen:

NA + A:	270 μg	291 μg	550 μg
VMS:	2,27 mg	3,34 mg	1,80 mg

Da die Anamnesen der verschiedenen Formen des nephrogenen Hochdrucks sehr verschieden waren, ließen sich aus der Vorgeschichte nur folgende Gemeinsamkeiten herausgreifen: Chronische Pielonephritis oder Polyarthritiden lagen in den meisten Fällen 20 bis 30 Jahre zurück. Es traten rezidivierende Schübe im Abstand von Jahren auf. Man fand die für die Pielonephritis typischen Symptome wie Kopfschmerz, Brechreiz, Nykturie bis zu 4 Mal, Tachykardie, Atemnot, Schwindelanfälle.

Gemeinsame klinische Merkmale waren: Dauerhochdruck in 20 von 26 Fällen, erhöhte diastolische Werte in 14 Fällen, geringe Tagesurinmengen (ca. 400–600 ml), positiver Sedimentbefund, bakterieller Befund, Proteinurie, eingeschränkte Glomerulusfiltration, Konzentrations- und Verdünnungsschwäche im Volhard'

schen Wasserversuch, Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen im Serum, erhöhte BSG.

Fall 11: J. B. ♀, 42 Jahre. Nach der Anamnese bestehen ein seit 3 Jahren erhöhter Blutdruck sowie kolikartige Nierenschmerzen, Oligurie, Hämaturie und Gesichtssödem. Jetzt besteht ein fixierter Hypertonus von 170/110 mm Hg mit gelegentlichen Blutdruckspitzen von 230/150 mm Hg. Im Volhard'schen Versuch ergibt sich eine Konzentrationsschwäche mit einem Maximum bei $G' = 1020$, die Eiweißreaktion im Urin ergibt Opaleszenz. NA 3,2 µg; A 4,1 µg; VMS 170 mg. Klinische Diagnose: Chronische Pyelonephritis.

Fall 12: M. H. ♀, 47 Jahre. 1933 Angina und Gelenkrheumatismus Tonsillektomie, Herzschmerzen und Herzklopfen. 1935 Myocarditis, 1960 doppelseitige Pyelitis. Wegen krisenartiger Blutdruckanstiege von Ruhe-RR 180/105 auf 230/140 mm Hg, die mit Tachykardie, paroxysmaler Dyspnoe und Pulsus bigeminus einhergehen, besteht Verdacht auf Phäochromocytom. Regitin- und Histamin-Test sind positiv. Bei Behandlung mit 10 mg Regitin sinkt der Blutdruck in seiner Krise von 235/115 auf 180/95 mm Hg ab. Der Urinbefund ergibt Albumen opal. Sediment: Epithelien, Leukocyten, hyaline Zylinder. Bakterien: Enterococci und Proteus. Das Nierenangiogramm ergibt eine verschmalerte Rindenzone mit schwächerer Parenchymfärbung der linken Niere. Das bedeutet eine Funktionseinschränkung der Niere. Diagnose: Rheumatisches Hervitium (Mitralstenose und Aorteninsuffizienz), Stenose der linken A. renalis.

NA + A	98 µg	31 µg	132 µg	346 µg
	im Anfall	im Intervall	nach typ. Blutdruckkrisen	

Wir stellen bei diesem Fall sehr verschieden hohe Catecholamin-Ausscheidung fest, und zwar gehen den erhöhten Ausscheidungen typische Anfälle von Blutdruckkrisen voraus (s. Diskussion).

ε) Hyperthyreose

4 Fälle mit Catecholamin-Ausscheidung zwischen 1,9 µg und 23 µg gehören Gruppe 1 an. VMS zwischen 0,4 mg und 0,90 mg. 4 Fälle hatten Ausscheidungen zwischen 218 µg und 436 µg, VMS zwischen 2,98 und 6,05 mg.

Fall 4: A. F. ♂, 49 Jahre. Es liegt Schweißneigung, Tachykardie und Lahmungserscheinung beider Arme und Beine vor, die auf eine Hypokaliämie zurückgeführt werden. Der systolische Blutdruck liegt zwischen 160 und 200 mm Hg, der diastolische zwischen 50 und 75 mm Hg. Klinische Diagnose: Hyperthyreose. Die Gesamtcatecholamine betragen bei der 1. Untersuchung 436 µg/die, die VMS beträgt 6,05 mg.

Die Werte sind stark über die Norm erhöht und können durch den bei Hyperthyreose bedingten Stress-Zustand erklärt werden. Nach 10-tägiger, thyreostatischer Be-

handlung sind die Catecholamin-Ausscheidung auf 64 µg/die und die VMS-Ausscheidung auf 3,12 mg, also auf normale Werte, abgesunken.

Tabellen zu Abschnitt B und C

In den folgenden Tabellen Nr. 6, 7 und 8 ist die Ausscheidung von Kallikrein der Ausscheidung von Catecholaminen und VMS gegenübergestellt.

Tabelle 4: Catecholamin-Ausscheidung in Abhängigkeit von Form und Höhe des Blutdrucks

	RR mm Hg	Catecholamine µg/24 Std.	VMS mg/24 Std.	Klinische Diagnose
<u>Labiler Hochdruck</u>				
13 Fall P.	von 120/80 bis 185/100	130	3,70	labiler, essentieller Hochdruck
14 Fall M. G.	von 110/75 bis 170/100	145	1,10	vegetative Labilität
15 Fall J. V.	von 110/70 bis 160/105	100		neuroregulatorische Dystonie
16 Fall A. T.	von 140/80 bis 160/90	73		vegetative Labilität
17 Fall M. P.	von 130/60 bis 170/95	118,3	1,0	labiler Hypertonus
18 Fall G. O.	bis 180/120	216	1,54	vegetative Übererreg- barkeit
4 Fall A. F.	bis 245	436 64	6,05 3,12	Hyperthyreose
19 Fall B. K.	bis 160/90	218 nach Histamin- stimulierung 192 NA 3330 A		Hyperthyreose Verdacht auf Phäochromocytomrezidiv

Fortsetzung der Tabelle 4Paroxysmaler Hochdruck

12 Fall M. H.	bis 230/140	98 Anfallsurin 31 Intervallurin nach typ. 132 RR-Krisen 346	1, 96	renaler Hochdruck (chronische Pyelonephr., Stenose li. art. ren.)
20 Fall R. B.	bis 270/120	270	2, 27	renaler Hochdruck (chron. Pyelonephr.)
21 Fall A. K.	bis 220/110	117 148	0, 9 1, 8	Raynaud'sche Krankheit, chron. Pyelonephr., Stenose re. art. ren.
22 Fall I. I.	bis 210/140	115		generalisierte Arteriosklerose
23 Fall M. S.	bis 225/150	125 132		Migräne mit Hochdruckkrisen

Dauerhochdruck

24 Fall A. M.	180/100	334	3, 18	Hyperthyreose
25 Fall H. K.	185/95	100	5, 25	Hyperthyreose
26 Fall W. R.	220/125	260		essentieller Hochdruck
27 Fall A. S.	210/140	245	0, 78	essentieller Hochdruck
28 Fall L. S.	235/150	54 250		essentieller Hochdruck
29 Fall U. N.	195/110	110	3, 50	essentieller Hochdruck

Fortsetzung der Tabelle 4

30 Fall M. M.	250/120	550	1,80	renaler Hochdruck
31 Fall A. K.	195/120	291	3,34	renaler Hochdruck
32 Fall V. G.	220/150	108	1,45	renaler Hochdruck Stenose re. art. ren.
33 Fall F. M.	230/140	135,6	3,90	renaler Hochdruck (Goldblattsyndrom) doppelseit. N. ar: Stenose
34 Fall L. S.	195/110	88		renaler Hochdruck (chron. Glomerulone- phritis)
6 Fall H. S.	270/180	80	1,65	renaler Hochdruck (maligne Nephrosklero- se)
35 Fall H. R.	200/115	70	3,05	Urämie

Tabelle 5: Kallikrein- und Catecholamin-Ausscheidung in Abhängigkeit von Form und Höhe des Blutdrucks

Patient	RR mm Hg	Kallikrein KE/24 Std.	Catecholamine µg/24 Std.	VMS mg/24 Std.	Diagnose
<u>Dauerhochdruck</u>					
36 W. ♂ 34 J.	230/115	39	5,5	2,63	essentieller Hochdruck
7 W. W. ♀ 66 J.	220/110	32	40	3,66	nephrogener Hochdruck M. Kimmelstiel- Wilson
37 P. D. ♂ 37 J.	225/140	24	7,8	2,02	nephrogener Hochdruck (ar- teriiosklerot. Schrumpfnie- ren bds.)
38 E. M. ♂ 36 J.	150/100	83	38	2,76	nephrogener Hochdruck (chron. Pyelo- nephritis)
39 E. P. ♀ 41 J.	210/100	58	8,1	2,3	nephrogener Hochdruck M. Kimmelstiel- Wilson
6 H. S. ♂ 29 J.	270/180	wenig KE nicht testbar	80	1,65	maligner Hochdruck
<u>Labiler Hochdruck</u>					
40 L. ♂ 38 J.	von 120/70 bis 180/80	92			vegetative Labilität

Fortsetzung der Tabelle 5

41 A. A. ♀ 59 J.	bis 175/90	90	5,1	1,0	essentieller Hochdruck
42 M. F. ♂ 27 J.	von 135/105 bis 190/125	65	12	2,75	essentieller Hochdruck
<u>Paroxysmaler Hochdruck</u>					
11 J. B. ♀ 42 J.	Dauerhochdruck 180/120 paroxysmal 230/150	32	7,3	1,80	nephrogener Hochdruck (chron. Pyelo- neph.)

Tabelle 6: Ausscheidung von Kallikrein und Catecholaminen bei psychogenem Erregungshochdruck

Fall	Alter	Form des Hochdrucks	Kallikrein KE/24 Std.	NA μ g/24 Std.	A mg/24 Std.	VMS mg/24 Std.	Klinische Diagnose
15 H. J. V.	35 J.	labil	790 445	17,7 2,0	8,6 5,4	1,3 1,57	vegetative Dysregulation
1 R. M.	50 J.	paroxysmal	667	1,3	8,0	1,57	vegetative Dysregulation
2 P. P.	31 J.	labil	456	0,4	9,0	1,96	ausgeprägte veg. Dys- regulation
43 J. R.	38 J.	paroxysmal	316		18,4	2,59	vegetative Labilität
44 A.	27 J.	paroxysmal	458	4,0	4,8	0,8	schwere Neurose
45 W. M.	22 J.	labil	408	3,4	3,7	0,7	vegetative Fehlregulation
46 H. N.	23 J.	labil	218	6,6	3,3	1,8	psychovegetative Dys- regulation
47 M. M.	35 J.	labil	316		25,0	1,94	vegetative Regulations- störung
48 L. S.	66 J.	labil	320	2,7	2,2	1,1	vegetatives Syndrom
49 I. D.	46 J.	labil	304	1,0	3,6	0,5	labiler Hochdruck
50 J. D.	54 J.	labil	262	6,3	4,1	1,33	labiler Hochdruck

Fortsetzung der Tabelle 6:

51 R. A.	36 J.	labil	576	4,1	4,5	2,0	vegetative Dystonie
41 L.	38 J.	labil	92	3,3	2,1	1,45	vegetative Labilität
18 G. O.		labil	790	2,0		1,54	vegetative Übererregbar- keit
Fehlerbereich des Mittelwertes:			427 $\pm$ 52	26,1 $\pm$ 5,7		1,43 $\pm$ 0,19	

Tabelle 7: Ausscheidungen von Catecholaminen und Kallikrein bei nephrogenem Hochdruck

Fall	Alter	Form des Hochdrucks	NA µg/24 Std.	A mg/24 Std.	VMS mg/24 Std.	Kallikrein KE/24 Std.	Klinische Diagnose
37 P. D.	37 J.	fixiert	7,82	0	2,2	24	arteriolo- sklerot. Schrumpf- nieren bds.
39 E. P.	41 J.	fixiert	3,4	4,8	2,3	58	chron. Ne- phritis, M. Kimmel- stiell-Wil- son
11 J. B.	42 J.	paroxysmal	3,2	4,1	1,8	32	chron. Pyelone- phritis
52 E. E.	36 J.	fixiert	0,8	0,8	0,6		chron. Pyelone- phritis
53 H. H.	38 J.	fixiert	9,8	2,4	2,6	132	chron. Pyelone- phritis
54 G. R.	23 J.	fixiert	1,2	4,6	1,21	105	chron. Pyelone- phritis
55 K. S.	60 J.	fixiert	3,6	4,0	2,5	192	chron. Pyelone- phritis
56 B. B.	60 J.	fixiert	7,5	1,3	1,5	405	chron. Pyelone- phritis
57 M. A.	57 J.	paroxysmal	8,6	1,1	1,8		maligner Hypertro- phus

Fortsetzung der Tabelle 7

59 H. R.	53 J.	fixiert	0	12,5	1,52	218	maligner Übergangshypertonus, Pyelonephritis
6 H. S.	29 J.	fixiert	80		1,65	gering, nicht testbar	maligner Hypertonus
7 W. W.	66 J.	fixiert	19	21	3,66	32	M. Kimmelstiel-Wilson
38 E. M.	36 J.	fixiert	38		2,76	83	chron. Pyelonephritis
60 W. M.	22 J.	labil	54		1,4	110	beginnende Nierenbeteiligung bei essentiellen Hypertonus
61 I. R.	38 J.	fixiert	1,8	18,4	1,71	-	chron. Glomerulonephritis
34 L. S.	60 J.	fixiert	44,4	43,4	-	-	chron. Glomerulonephritis
20 R. B.	74 J.	paroxysmal	270		2,27	-	chron. Pyelonephritis
31 A. K.	24 J.	fixiert	291		3,34	-	defektgeheilte Glomerulonephritis
30 M. M.	68 J.	fixiert	550		1,80	-	chron. Pyelonephritis, dekomp. Hypertonus

Fehlerbereich des Mittelwertes: $79,6 \pm 32,2$

Tabelle 8: Catecholamin- und VMS-Ausscheidung bei Stenose einer A. renalis

Fall	Alter	Form des Hochdrucks	NA $\mu\text{g} / 24 \text{ Std.}$	A	VMS $\text{mg}/24 \text{ Std.}$	Klinische Diagnose
32 V. G.	44 J.	fixiert	108		1,45	Stenose der re. art. renalis
12 M. H.	47 J.	paroxysmal	98 31 132 346		1,96	Stenose der li. art. renalis
33 F. M.	43 J.	fixiert	104	35,6	3,9	wegen doppel- seitiger Steno- se der art. ren. operiert
21 A. K.	60 J.	paroxysmal	104	12,8	0,9	Stenose der re. art. renalis
62 B. B.	60 J.	fixiert	7,5	1,3	1,5	Stenose beider art. ren.
Fehlerbereich des Mittelwertes:			$109,5 \pm 36,5$		$1,94 \pm 1,16$	

D. D A S P H Ä O C H R O M O C Y T O M

a. Historischer Abriß

1886 veröffentlichte FRÄNKEL (aus 35) seine Dissertation über ein "Angiosarkom des Nebennierenmarkes". Er nahm bereits eine humorale Fernwirkung des Tumorgewebes auf das Herzkreislaufsystem an. ORTH konnte 1914 Adrenalin in einem Phäochromocytom nachweisen. Diese Bezeichnung der Nebennierenmarktumoren geht auf PICK 1912 wegen ihres histochemischen Verhaltens gegenüber Chromsalzen zurück. Die erste klassische Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgte durch LABBE, TINEL und DOUMER im Jahre 1922. 1929 prüfte RABIN ein Phäochromocytom auf seinen Gehalt an Adrenalin und fand viel mehr Adrenalin als in normalen Nebennieren. Kristallisiertes Adrenalin aus einem Phäochromocytom wurde zum ersten Mal von KENDALL 1936 isoliert. Es wurde später von einer Reihe dieser Tumoren in Gramm-Mengen gewonnen. ROTH und KVALE (36) beobachteten an der Mayo-Clinic 45 Patienten mit Phäochromocytom unter 6061 Patienten mit Hypertonie, die sie mit pharmakologischen Methoden getestet hatten. Diese 6061 Patienten waren aus 83 000 hypertonen Patienten ausgewählt. Die Phäochromocytomhäufigkeit liegt hier in bezug auf die getesteten Hypertoniker bei 0,74 %.

b. Definition und Lokalisation

Phäochromocytome sind geschwulstartige Wucherungen chromaffiner Zellen des sympathischen Nervensystems. Sie kommen daher u. a. im sympathischen Grenzstrang, im Bereich des Zuckermandl'schen Organs und in den Mesenterialganglien vor. Besonders häufig entwickeln sie sich jedoch aus den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes (circa 85 %). Etwa 5-10 % davon sind doppelseitig oder multipel. Die extraadrenalen Tumoren (circa 12 %) kommen fast alle im Retroperitoneum vor unter Bevorzugung der Umgebung der Nebennieren, wenige im Thorax (37) und 2 % in der Harnblase (38). Der Tumor mißt 1,0 bis 12,0 cm im Durchmesser und wiegt 3 bis 3167 g (39, 40). Die Schnittfläche ist blaßgrau bis schwarzbraun, ziemlich fest und gewöhnlich solid, manchmal enthält der Tumor cystische und hämorrhagische Degenerationen. Die Zellen sind ziemlich polymorph, enthalten viel Cytoplasma, das acidophil ist und Granula aufweist, wie durch elektronenoptische Untersuchungen festgestellt wurde. Diese Granula beherbergen die Catecholamine (41). Man nimmt an, daß die Granula die Speicherdepots der Catecholamine, nicht aber der Ort der Sekretion sind. Phäochromocytomzellen sind wie die normalen Zellen des Nebennierenmarkes zur Hormonsynthese befähigt. Das Verhältnis der Catecholamine zueinander in direkt aus dem Nebennierenmark hervorgehenden Tumoren entspricht etwa dem des gesunden Nebennierenmarkes, jedenfalls enthalten sie einen erheblichen Prozentsatz an Adrenalin, extraadrena-

e Tumoren enthalten dagegen fast ausschließlich Noradrenalin (49). Im Gegensatz zu der neural gesteuerten Hormonsekretion des normalen Nebennierenmarkes durch den nervus splanchnicus wird die Hormonabgabe aus dem Phäochromocytomgewebe nicht neural gesteuert (29). Die Angabe in der Literatur über Catecholamin-Ausscheidungen im Urin Phäochromocytomkranker und die Konzentration im Tumorgewebe schwanken in weiten Grenzen (42).

Tabelle 9: Ausscheidungen der Gesamtcatecholamine (μg), des NA und A, bei Fällen mit Phäochromocytom und Ausscheidungen der Gesamtcatecholamine gesunder Kontrollpersonen (Literaturangaben)

Autor	Phäochromocytom			Kontrolle
	Gesamt-catecholamine	NA	A	Gesamt-catecholamine
ENGEL und v. EULER	200-1600	15-780	113-1240	20-40
v. EULER und STRÖM	30-2121	0- 21	30-2100	20-40
GOLDENBERG	190-2700			7-100
HINGERTY	1500			15-132
LUND	525-3150	105-700	420-2450	30-85
ROTH	317-2780			119 ₊ 73
SJOERDSMA	190-2200			50-200

Gehalt des Tumorgewebes an Gesamtcatecholaminen (mg/g), an NA und A ($\mu\text{g/g}$ Frischgewicht) sowie Gewicht der Tumoren (g) (Literaturangaben)

Autor	Gesamtcatecholamine		NA	A	Gewicht
ENGEL und v. EULER	30	- 218	750-4500	50-750	20 - 48
GOLDENBERG	-		1820-9000	bis 8700	7,7- 274
LUND	36	- 560	800-9000	100-3100	5 - 75
SJOERDSMA	0,28-	42,1	200-9800	bis 2100	1,4-430

BOLLMAN und Mitarb. geben 0,3 bis 17,5 mg Gesamtcatecholamine/g Tumor bei Fällen mit paroxysmalem Hochdruck, 0,5 bis 8,4 mg/g Tumor bei Patienten mit Dauerhochdruck an. Noradrenalin macht 50 % und mehr aus. Das Gewicht der Tumoren liegt zwischen 1,2 und 700 g (35).

ARMSTRONG und sein Arbeitskreis (43) beobachteten im Jahre 1957, daß im Urin große Mengen von Stoffwechselprodukten der Catecholamine ausgeschieden werden, und sie erkannten die für das Phäochromocytom pathognomonische Bedeutung der 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure, die in 10 bis 20 mal höherer Konzentration als die aktiven Hormone Adrenalin und Noradrenalin ausgeschieden wird. Sie fanden 12 bis 90 mg bei drei Phäochromocytomen (Normalwert 2 bis 5 mg).

BOLLMAN und Mitarb. fanden 3,1 bis 85,7 mg.

24 Stunden vor dem Harnsammeln dürfen keine Früchte, Kaffee, Tee oder Substanzen, die Vanille enthalten, eingenommen werden (35). Zu einer erhöhten VMS-Ausscheidung kommt es auch bei Fällen mit Sympathicogoniomen, Ganglioneuromen und Neuroblastomen (44).

d. Einteilung in klinische Typen

Bevor wir auf die Klinik und spezielle Symptomatologie unserer Phäochromocytomfälle eingehen, geben wir die bisher übliche Einteilung der Phäochromocytome in klinische Typen. Diese Einteilung wird niemals ideal sein können, weil sich die Vielfalt der Krankheitserscheinungen nicht in ein Schema bringen läßt.

Zunächst hielt man den paroxysmalen Hochdruck für ein Charakteristikum des Phäochromocytoms. später sah man, daß es ebenso zum Dauerhochdruck kommen kann oder daß sich auf einen Dauerhochdruck paroxysmale Krisen aufpfropfen können. Bei allen 3 Formen können gelegentlich oder als konstante Befunde Grundumsatzsteigerungen, Hypermetabolismus und Glukosurie gefunden werden. Ein seltener Verlaufstyp zeigt Dauerhypermetabolismus oder Glukosurie mit intermittierender Hypertonie.

e. Pathophysiologie des Phäochromocytoms

Die erhöhte Sekretion der blutdrucksteigernden Catecholamine führt beim Phäochromocytom zur Hypertonie und zwar bei konstanter Sekretion zum Dauerhochdruck, bei schubweiser Sekretion mit stummen Intervallen zu den anfallsweise auftretenden Blutdrucksteigerungen. Die Ursache der gesteigerten Hormonsekretion der Phäochromocytom-Zelle liegt in biochemischen, enzymatischen Störungen der Speicherungsfähigkeit. In den Zellen ist das Adenosin-triphosphat, an das die Catecholamine gebunden sind, relativ vermindert (45). Das ist nach SCHÜMANN vielleicht der Grund dafür, daß der Tumor auf kleine Mengen von

Pharmaca hin, die beim normalen Nebennierenmark nur in hohen Dosen eine Hormonabgabe bewirken, mit einer vermehrten Catecholaminabgabe reagiert.

Bei Untersuchungen über eine zentrale Regulation der Hormonabgabe aus normalem Nebennierenmark ergab sich, daß eine Erregung des Hypothalamus (elektrische Reizung, Insulin, Stress) vorwiegend zu einer Adrenalinsekretion, Erregung der Pressorezeptoren im Carotissinus zu Noradrenalinabgabe führt (40). Ob die Entwicklung der endokrin aktiven Nebennierenmark-Geschwulst von zentralen Regulationsstellen abhängt, ist nicht bekannt.

Wird eine Hormonkomponente, z. B. Noradrenalin, überwiegend gebildet, so findet man einen Widerstandsnhochdruck, das heißt hohe diastolische Werte bis 200 mm Hg (24). Bei starkerer Adrenalin Komponente findet man einen Minutenvolumenhochdruck, der systolische Druck steigt an, die Druckamplitude ist groß. In unseren Fällen überwog keine Hormonkomponente so stark, daß ein reiner Widerstands- oder Minutenvolumenhochdruck resultierte.

f. Kasuistik

In allen Fällen, bei denen Bestimmungen der Catecholamine durchgeführt wurden, war vor der Feststellung der endgültigen klinischen Diagnose Verdacht auf Phäochromocytom geäußert worden. In 5 Fällen wurde ein Phäochromocytom klinisch-chemisch nachgewiesen. Die Bestätigung wurde durch den Operationserfolg und die histologische Untersuchung erbracht.

Fall 63: M. T., ♀, 47 Jahre. Es liegen krisenartige Blutdrucksteigerungen auf 165/99 mm Hg vor. Nach sofortiger Injektion von Regitin steigt der Blutdruck auf 190/100 mm Hg an, um dann auf 140/85 mm Hg abzusinken. Der Coldpressure-Test verläuft positiv.

Ausgangswert	130/80 mm Hg
nach 1 Min.	170/110 mm Hg
nach 3 Min.	130/80 mm Hg

Die Patientin leidet unter Krenschmerzen und Ziehen in der rechten Nierengegend. Die Noradrenalin- und Adrenalin-Ausscheidung von 264 µg und der VMS-Wert von 50,3 mg/24 Std. erwecken Verdacht auf Phäochromocytom. Bei der Operation ergibt sich folgendes: Setzt man die rechte Nebenniere einer Druckmanipulation aus, so beobachtet man einen deutlichen Blutdruckanstieg. Die rechte Nebenniere wird exstirpiert, es findet sich eine deutliche Nebennierenhyperplasie. Der Blutdruck liegt nach der Operation zwischen 120 und 135/80 mm Hg.

Fall 64: A. P., ♀, 64 Jahre. Die Patientin erleidet alle 3 bis 6 Tage einen Anfall, in dessen Verlauf der Blutdruck bis 235/110 mm Hg ansteigt. Im Intervall liegt der Blutdruck bei normalen Werten (125/80 mm Hg). Die Anfälle beginnen mit Schweiß-

ausbrechen. Es stellt sich starkes Herzklopfen und Oppressionsgefühl über der Brust, Atemnot, Paraesthesien in Armen und Beinen, Flimmern vor den Augen ein, dann treten sehr heftige Kopfschmerzen auf. Die Haut ist blaß, das Gesicht nicht gerötet. Die Anfälle dauern 10 Minuten, danach ist die Patientin erschöpft, es ist ihr schwindlig und übel, sie muß erbrechen. Gelegentlich hat auch sie Schmerzen im rechten Nierenlager. Zeitweise hat sie mehrere Anfälle pro Tag, dann pausieren sie wieder tagelang. Die Anfälle treten dann auf, wenn die Patientin sich bückt oder nach links vorne beugt, also durch Dehnung eine Irritation des Tumors erfolgt. Eine Gabe von 0,5 mg Histamin subcutan ergibt eine Blutdrucksteigerung auf 230 mm Hg systolisch, von 0,05 mg Histamin intravenös auf 270 mm Hg. Hier treten unerträgliche Kopfschmerzen auf. Nach Regitingabe tritt Normalisierung des Blutdrucks ein:

0,05 mg Histamin i. v. :	nach 30 sec	270 mm Hg
	nach 1 min	230 mm Hg
	nach 1 1/2 min	250/130 mm Hg
Regitin i. v. :	nach 3 min	125/75 mm Hg
	nach 4 min	100/65 mm Hg
	nach 6 min	120/75 mm Hg

Der Coldpressure-Test verläuft negativ. Die Catecholamin-Ausscheidungen sind nur nach Provokation einer Blutdruckkrise durch Histamin signifikant erhöht:

NA (µg)	15,3	184	48,6	50,4
A (µg)	7,0	171	9,6	47,6
VMS (mg)	0,6	1,9	1,1	

Die retroperitoneale Luftfüllung ergibt eine kleinpflaumengroße Verschattung oberhalb des Nierenschattens, bei der Aortographie wird keine Tumorfärbung sichtbar. Die Leukocyten steigen im Anfall auf $7300/\text{mm}^3$, der Blutzucker auf 105 mg % an, nach dem Anfall betragen die Leukocyten 5600, Blutzucker 85 mg %. Die Patientin verstirbt 3 Monate nach diesen Untersuchungen an einer Lungenembolie nach Magenresektion wegen Polyposis ventriculi. Die Sektion ergibt einen Markttumor der rechten Nebenniere. "Aufbau des Tumors aus großen, teils unscharf begrenzten Zellen, die eine deutliche Granulierung des Cytoplasmas zeigen und größtenteils große Nucleoli aufweisen. Zusammenlagerung dieser Zellen zu kleinen Strängen und Gruppen, stellenweise eine besonders dichte Anlagerung im Bereich von Gefäßen. Die van Gieson-Färbung ergibt ein nur mäßig entwickeltes Bindegewebe. Diagnose: Phäochromocytom". (Aus dem Sektionsbericht des pathologischen Instituts).

Fall 65: J. S., ♂, 31 Jahre. Plötzlicher Beginn der Beschwerden mit stechenden Schmerzen in der Herzgegend, Schwindel, Schüttelanfälle am ganzen Körper.

Der Anfall dauert 2 Stunden, 2 Tage später treten bei der Maurerarbeit die gleichen Beschwerden verstärkt auf. Der Blutdruck steigt dabei bis 270/110 mm Hg. Novalgin, Magnesiumsulfat und Sedarapin haben keine Besserung zur Folge, erst auf 10 mg Regitin wird der Patient beschwerdefrei. Der Blutdruck sinkt dabei von 220/100 mm Hg auf 135/75 mm Hg ab. Die Catecholamin-Ausscheidungen und der Regitin-Test lenken den Verdacht auf ein Phäochromocytom.

NA (ug)	790	418,2	88,3	VMS 8,7 mg
A (ug)	249,2	41	19,6	

Bei der Operation wird eine deutliche Vergrößerung der linken Nebenniere festgestellt. Die postoperativen Blutdruckwerte liegen zuerst bei 120/65 mm Hg, dann zwischen 150/90 und 200/125 mm Hg, später erfolgt Einregulierung auf 140/75 mm Hg. Am 1. Tag nach der Nebennieren-Exstirpation besteht noch eine hohe VMS-Ausscheidung von 9,5 mg, 6 Tage später sind die VMS-Werte normal.

NA (ug)	10	38	Tumor:	Na (ug/g)	15
A (ug)	4	5		A (ug/g)	6
VMS (mg)	1	1,4			

Es bestehen noch leichte Anfälle, jedoch ohne Hochdruckkrisen; der Patient scheint also vorläufig auf seine Anfälle fixiert zu sein. Abschließender Befund: "Obwohl in dem Teil der entfernten Nebenniere, der zur histologischen Untersuchung übersandt wurde, ein Tumor nicht nachzuweisen war, glauben wir aufgrund der nunmehr normalisierten Labor- und Blutdruckwerte, daß wir die für das anfallsweise Hochdruckgeschehen verantwortliche Nebenniere entfernt haben". GELIN u. a. (1954) beschreiben Fälle, bei denen das Phäochromocytom so klein war, daß es erst bei der histologischen Aufarbeitung des Markes als abgegrenztes Adenom identifiziert werden konnte.

Es soll nun noch ein in bezug auf die Diagnostik des Phäochromocytoms sehr aufschlußreicher Fall (16) eines 13-jährigen Jungen gebracht werden. Aus der Anamnese ist folgendes zu berichten: Der Junge ist im Herbst 1962 durch Nervosität aufgefallen, er war reizbar, müde und blaß. Er hatte starken Durst und an Gewicht verloren. Anfang 1963 wurde ein Diabetes mellitus festgestellt. Mitte Januar bekam er Schstörungen und Brechreiz. Anfang Februar trat aus dem Schlaf heraus ein generalisierter Krampfanfall mit Bewußtlosigkeit auf, der 10 Minuten dauerte. Am nächsten Morgen kam ein zweiter Anfall in Form eines 2-3 minütigen Streckkrampfes. Nach einem dritten Anfall konnte der Patient nichts mehr sehen. Die vorläufige klinische Diagnose lautet: Epileptische Anfälle bei Hypertonus und Diabetes. Befund: Der Blutdruck beträgt zwischen 180/110 und 210/135 mm Hg, bei blutiger Messung in der arteria femoralis 190/110 mm Hg, der Blutzucker 168 mg %, Leukocyten $12\,000/\text{mm}^3$, BSG 35/64, im Urin findet sich eine Spur Eiweiß. Der Regitin-Test fällt stark positiv aus; Der Ruheblutdruck von 170/110 mm Hg wird

durch 5 mg Regitin i. v. nach 1 Minute auf 90/50 mm Hg gesenkt, um nach 4 Minuten auf 120/70 mm Hg und nach 60 Minuten auf 150/105 mm Hg anzusteigen. Die Angiographie der Niere und die perirenale Sauerstoff-Insufflation lassen den Verdacht auf einen Nebennierentumor aufkommen. Die Catecholamin-Ausscheidungen sind stark erhöht:

NA (μ g)	268,8	970,8
A (μ g)	141,0	545,4
VMS (mg)		3,9

Der Befund des Augenhintergrundes ergibt eine fortgeschrittene Retinopathia angio-spastica, Degenerationsbezirke im hinteren Netzhautbereich um die macula lutea. Das EEG zeigt schwere Allgemeinveränderungen in Form von Verlangsamung der Aktivität.

Bei der Operation werden 3 kirschgroße Nebennierentumoren entfernt. Während der Operation schwankt der Blutdruck zwischen 120 und 210 mm Hg systolisch, nach der Operation liegt er bei 140/85 mm Hg, am nächsten Tag bei 200/130 mm Hg. Der histologische Untersuchungsbefund ergibt "einen alveolär gebauten Tumor mit protoplasmareichen Zellen, die gelegentlich etwas unregelmäßige Zellkerne aufweisen. Die Tumorzellen sind dabei großenteils in soliden Nestern angeordnet, zwischen den Tumornestern finden sich größere Bindegewebszüge und vor allem sehr reichlich Blutgefäße. Das Bild entspricht dem typischen Aufbau eines Phäochromocytoms. . . Die Chromierung, bei der alle Catecholamine erfaßt werden, zeigt eine sehr intensive Reaktion im Cytoplasma der Tumorzellen. Die Kaliumjodat-Methode nach Hillarp-Hökfeldt zeigt in relativ vielen Zellen eine positive Reaktion". Bei färberischer Behandlung mit gepufferter KJO_3 -Lösung wird das Noradrenalin selektiv in Jodo-Noradrenochrom übergeführt, während Adrenalin nicht reagiert.

Die Catecholamin-Ausscheidungen 1 Monat nach der Operation:

NA (μ g)	385,1	3657	331	304
A (μ g)	11,0	10	9	13
VMS (mg)		12,5	8,1	6,5
Urin	1020 ml	530 ml	460 ml	500 ml

Wegen der hohen postoperativen Noradrenalin- und VMS-Ausscheidungen und dem weiterhin bestehenden Hochdruck bis 220/170 mm Hg besteht Verdacht auf einen weiteren Tumor in der rechten Nebenniere. Eine zweite Operation bestätigt diesen Verdacht.

Der Gehalt des Tumorgewebes an Catecholaminen:

NA	188	μ g/g Tumor
A	2,5	μ g/g Tumor

Eine Untersuchung der Catecholamin-Ausscheidung 4 Tage nach der zweiten Operation ergibt normale Werte:

NA (μg)	13
A (μg)	4
VMS (mg)	0,4

Der Blutdruck liegt zwischen 110/40 und 120/60 mm Hg. Der Augenhintergrund zeigt eine auffallende Rückbildung der Retinopathia angiospastica mit einer Erweiterung der arteriellen Gefäßlumina und Rückbildung der Stauungspapille und der Degenerationsbezirke.

g. Besprechung der Ergebnisse

Die präoperativen Catecholamin-Ausscheidungen des Falles 66 lassen ein konstantes Verhältnis von Adrenalin zu Noradrenalin von ungefähr 1:2 erkennen. Nach der Tumorexstirpation liegt das Adrenalin im Normbereich, was dafür spricht, daß der Tumor vor allem Adrenalin sezernierte.

Aus dem Catecholamingehalt des zweiten Tumors des rechten Nierenhilfsmarkes geht hervor, daß es sich hier um ein Noradrenalin bildendes Phäochromocytom gehandelt hat. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem Noradrenalin- und Adrenalinhalt des Harns und des Tumors. Dasselbe trifft für unseren Fall J. S. zu (siehe Tabelle 10).

Die im Fall 63 vorliegende VMS-Ausscheidung ist der höchste Wert der von uns untersuchten Hochdruckpatienten.

ERATUPP und Mitarb. sahen bei einem Phäochromocytom mit Blutdruckkrisen im beschwerdefreien Intervall keine Vermehrung von Adrenalin und Noradrenalin bei gleichzeitig vermehrter VMS-Ausscheidung. Dagegen beschreibt v. STUDNITZ einen Fall, der normale VMS-Werte bei stark erhöhten Catecholaminen aufweist. SCHULMANN erklärt dieses Verhalten so, daß bei plötzlicher Abgabe der Catecholamine aus dem Tumor diese früher im Harn nachweisbar sind als ihre Metaboliten (24).

Da sich unser Fall 63 im Krisenintervall befindet, fand seine hohe VMS-Wert seine Erklärung.

Die diagnostische Bedeutung der VMS für das Phäochromocytom kann diesem Metaboliten bei unseren Fällen dreimal zugesprochen werden. Wir finden 20,3 mg (Fall M. T.); 3,7 und 9,5 mg (Fall J. S.); 12,5, 8,1 und 6,5 mg (Fall W. B.). Die Hormonsekretion des kleinen Tumors im Fall 64 war im Krisenintervall gering; denn die Catecholamine liegen im Bereich der Norm, nur während einer Blutdruckkrise ergibt sich eine Ausscheidung von über 300 μg . Da der Histamin-Test einen

stärkeren Blutdruckanstieg als der Coldpressure-Test ergibt, ist auch vom klinischen Bild her der Verdacht auf Phäochromocytom begründet. Die subjektiven Beschwerden, sowie der Anstieg der Leukocyten und des Blutzuckers im Anfall sind charakteristisch für das Phäochromocytom. 1930 beschrieb WICKENHÄUSER einen Anstieg der Leukocyten auf 24 000/mm³. Passagere und konstante Hyperglykämien wurden 1957 von KVALE beschrieben. CALKINS berichtete 1951 von einem Phäochromocytom, das nur Hyperglykämie ohne Blutdruckkrisen bot (24). Natürlich kann auch ein echter Diabetes unabhängig von einem Phäochromocytom bestehen. Es ist noch nicht geklärt, wie die Störung im Glukosestoffwechsel zustandekommt. Die Wirkung des Adrenalins soll hierbei eine große Rolle spielen und zwar in Beziehung auf die Schilddrüse und die Nebennierenrinde (47), oder die Markhormone sollen die Inselzellen schädigen (48).

h. Tabellenteil zu Abschnitt D

Tabelle 10: Ausscheidung von Catecholaminen und Gehalt des Tumors an Catecholaminen bei 5 Fällen von Phäochromocytom

Fall	Harn				Tumor		
	A µg/24 Std.	NA µg/24 Std.	A %	VMS mg	A µg/g	NA µg/g	A %
63 M. T. vor Op.	264			20,3			
64 A. P. vor Op.	7	15	33,3	0,6			
	171	184	48,2	1,9			
	10	49	16,1	1,1			
	48	50	48,9				
65 J. S. vor Op.	249	790	24				
	41	418	8,9				
	20	88	18,5	8,7			
	nach Op.	4	10	28,6	9,5	6	15
	5	38	11,6	1,0			28,6
				1,4			
66 W. B. vor Op.	141	269	34,4	3,9			
	545	971	35,9				
	nach	11	385	2,79			
	1. Op.	10	3657	0,27	12,5	Der Catecholamin- gehalt des 1. Tumors wurde nicht bestimmt	
		9	331	2,35	8,1		
		13	304	4,10	6,5		
	nach	4	13	23,5	0,4	2,5	188
							1,03
67	vor Op.	82	346	19,1			
	nach Op.	12	45	21	156	14,5	9,8

i. Zusammenfassung der Ergebnisse der Provokationstests und des Lysistests

In 52 Fällen wurden klinische Tests durchgeführt und zwar entweder der Regitin-Test allein, oder der Histamin-Test allein, oder der Coldpressure-Test allein, oder zwei Tests in Kombination.

Tabelle 11: Regitin-Test; Maximaler Blutdruckabfall in mm Hg (Lysistest)

	Positiv					Negativ					
Systolisch	-80	-70	-60	-40	-35	-30	-25	-20	-15	-10	-5
Phäochromocytom	1		1		1	1					
Essentieller H.		1		1				1	3		
Nephrogener H.			1	2		1	2				
Hyperthyreose				1				1	1		
Psychogener H.				1						1	
<u>Diastolisch</u>											
Phäochromocytom			1						1	1	
Essentieller H.						1				3	
Nephrogener H.					1	3			2		
Hyperthyreose									3		
Psychogener H.			1	1							1

Histamin-Test: Maximaler Blutdruckanstieg in mm Hg (Provokationstest)

Negativ						Positiv					
Systolisch	+ 5	+10	+15	+20	+30	+35	+40	+50	+60	+70	+100
Phäochromocytom											1
Nephrogener H.				1				1			
Hyperthyreose					2					1	
Psychogener H.		2		1					1		
<u>Diastolisch</u>											
Nephrogener H.		1		1							
Hyperthyreose		2			1						

Coldpressure-Test: Maximaler Blutdruckanstieg in mm Hg

Systolisch	+10	+15	+20	+30	+35	+40	+50	+55
Phäochromocytom		1						
Essentieller H.				1		1		
Nephrogener H.							1	
Hyperthyreose					1			
Psychogener H.		1				1		3
<u>Diastolisch</u>								
Essentieller H.	1							
Nephrogener H.			1					
Hyperthyreose				1				
Psychogener H.		2	1		1			

Wie aus Tabelle 11 zu ersehen, können bei allen Hochdruckformen positive Provokationstests beobachtet werden. Der Regitin-Test fiel bei 3 unserer Fälle, der Histamin-Test fiel bei einem unserer Fälle mit Phäochromocytom signifikant positiv aus. Die Kälteeinwirkung verursacht beim Phäochromocytom-Patienten im allgemeinen keinen größeren Blutdruckanstieg (34), während beim psychogenen Erregungshochdruck eine starke Reaktion zu verzeichnen ist.

Die klinischen Tests können also als diagnostischer Hinweis bei Verdacht auf Vorliegen eines solchen Tumors dienen.

I. DISKUSSION

Die Ausscheidung der Catecholamine steht in einer relativ festen Beziehung zu ihrer Bildung. Die Bestimmung im Harn läßt deshalb genügend genaue Rückschlüsse auf die Ausschüttung aus den Nebennieren und dem sympathischen Nervensystem zu. Eine vermehrte bzw. verminderte Catecholaminbildung und -Ausscheidung ist mit einer vermehrten bzw. verminderten Aktivität des sympathicoadrenalen Systems gleichzusetzen.

Die Bestimmung der Catecholamine im Harn ist der Bestimmung im Plasma vorzuziehen, weil im Harn die Catecholamine von 24 Stunden, im Plasma dagegen nur im Zeitpunkt der Blutentnahme erfaßt werden.

Gewisse Formen der Hypertonie können mit einer erhöhten Catecholamin-Ausscheidung einhergehen. HOLTZ und Mitarb. wiesen als erste darauf hin, andere Autoren kamen zu ähnlichen Ergebnissen (31).

Stellt man die Zahlenverhältnisse der Fälle in den 3 Kategorien, die die Höhe der Catecholamin-Ausscheidung angeben, bei den einzelnen Diagnosegruppen einander gegenüber, so ergibt sich folgendes Bild:

- | | | | |
|------------|--------|--------------|---------------|
| 1. Gruppe: | NA + A | 0 - 50 µg, | VMS 0 - 2 mg |
| 2. Gruppe: | NA + A | 50 - 200 µg, | VMS 2 - 5 mg |
| 3. Gruppe: | Na + A | über 200 µg, | VMS über 5 mg |

Tabelle 12:

	Psychogener Erregungshochdruck		Essentieller Hochdruck		Labiler Hochdruck	
	Zahl der Fälle		Zahl der Fälle		Zahl der Fälle	
	NA + A	VMS	NA + A	VMS	NA + A	VMS
1. Gruppe	19	19	14	10	5	2
2. Gruppe	3	3	3	9	1	3
3. Gruppe	1	-	2	-	-	-

	Renaler Hochdruck		Hyperthyreose		Phäochromocytom	
1. Gruppe	13	13	4	1	-	-
2. Gruppe	7	9	-	2	-	2
3. Gruppe	3	-	4	5	5	4

Beim psychogenen Erregungshochdruck, beim essentiellen, labilen und renalen Hochdruck steigt die Zahl der Fälle mit normaler Catecholamin-Ausscheidung an der Spitze. Wir finden beim psychogenen Erregungshochdruck unabhängig von dem Ausmaß der jeweiligen Blutdrucksteigerung eine Verminderung der Catecholamin- und VMS-Ausscheidung auf subnormale Werte (Tabelle 6). Auffallend parallel dazu geht die Vermehrung der Kalikrein-Ausscheidung (Tabelle 6). Ein Fall weist sowohl hohe Catecholaminwerte und einen hohen Kalikreinwert auf.

Beim nephrogenen Hochdruck finden wir zwar im Vergleich zu den anderen Hochdruckformen eine relative Vermehrung der Fälle mit erhöhter Catecholamin-Ausscheidung, es überwiegen jedoch die Fälle mit subnormalen Catecholaminen (Tabelle 7). In 3 Fällen gehen subnormale Catecholamin- und Kalikreinwerte parallel (Tabelle 7, Fall 7, 11, 37 bis 39). Es handelt sich bei 16 von insgesamt 29 Fällen um entzündliche Veränderungen an den Glomeruli oder am Pyelon und den Tubuli.

Bei Patienten mit Nierenarterienstenose finden wir mäßig erhöhte Catecholamine und zum Teil eine verminderte Kreatinin-clearance, das heißt eine reduzierte Glomerulardurchblutung (Tabelle 8). Es handelt sich in diesen Fällen sowie in einem Fall mit doppelseitiger Nierenarterienstenose um eine Hochdruckverursachung durch den Goldblatt-Mechanismus: Bei schwerem Durchblutungsmangel der Nieren geben diese eine Protease (Renin) vermehrt in das Blut ab, die aus einem α_2 -Glo-

bulin (Angiotensinogen) des Serums 2 Polypeptide von 10 bzw. 8 Aminosäuren abspaltet (Angiotensin I bzw. II). Angiotensin II löst eine starke Gefäßverengung und Blutdrucksteigerung aus. Wir meinen aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse, daß bei "Goldblatt-Mechanismus" neben der Angiotensinbildung häufig eine erhöhte Catecholaminproduktion im sympathicoadrenalen System stattfindet.

Bei der essentiellen Hypertonie überwiegen die Fälle mit subnormalen Catecholamin-Ausscheidungen (Tabelle 12). Hohe Ausscheidungen, die durch das Medikament Aldometil verursacht werden, täuschen bei einem Fall von essentiellem Hochdruck einen hormonaktiven Tumor vor. Aldometil ist ein L-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-methylalanin (α -Methyldopa). Als Decarboxylase-Inhibitor hemmt es die Decarboxylierung von Dopa und vermindert so die Bildung von Dihydroxyphenyläthylamin (Dopamin), einer Vorstufe des Noradrenalins. α -Methyldopa muß einige Zeit vor der Bestimmung der Catecholamine im Harn abgesetzt werden.

Bei der Hyperthyreose fanden wir bei 4 von 8 Fällen vermehrte Catecholamin-Ausscheidungen und bei 7 Fällen von 8 Fällen über die Norm erhöhte VMS-Werte (Tabelle 12; Tabelle 4, Fall 4, 19, 24, 25). Außerdem fanden wir hohe Kallikreinwerte (Tabelle 3, Fall 3, 4).

Die Vermehrung der Catecholamin-Ausscheidung auf über 300 μ g/24 Stunden und der VMS auf über 5 mg bei 4 Fällen von Hyperthyreose ist auffallend. Die Höhe dieser Catecholaminwerte wird nur von einem Fall mit nephrogenem Hochdruck übertroffen (Tabelle 4, Fall 30).

An einem Fall von paroxysmalem Hochdruck läßt sich anhand von 4 Catecholamin-Bestimmungen zeigen, daß bei anfallsweiser Blutdrucksteigerungen vermehrt Catecholamine ausgeschüttet werden und kurz danach im Urin als hohe Werte nachgewiesen werden können (132 μ g und 346 μ g), während die Catecholamin-Ausschüttung im Krisenintervall im Bereich der Norm liegt. Im Gegensatz dazu werden die Catecholamine aufgrund des dauernd erhöhten Tonus des sympathico-adrenalen Systems bei Hyperthyreose weniger anfallsweise als vielmehr dauernd vermehrt aus dem Nebennierenmark ausgeschüttet. Dadurch wird sowohl die hohe Ausscheidung an aktiven Catecholaminen als auch an VMS erklärt.

II.

Bei der gemeinsamen Betrachtung der Catecholamin- und Kallikrein-Ausscheidung läßt sich folgendes feststellen: Liegen die Kallikreinwerte über der Norm, dann liegen die Catecholaminwerte im allgemeinen im subnormalen Bereich. Dagegen gehen über der Norm liegende Catecholaminwerte nicht immer mit subnormalen Kallikreinwerten einher. Bei einigen Fällen von nephrogenem und essentiellem Hoch-

druck weisen sowohl Catecholamine als auch Kallikreine subnormale Werte auf.

Man kann aus der Höhe der Catecholamin- und Kallikrein-Ausscheidung keine diagnostischen Schlußfolgerungen, das heißt auf die Genese des Hochdrucks, ziehen, vorausgesetzt, daß kein Phäochromocytom vorliegt, was an anderer Stelle behandelt wird. Aber die Bestimmung gefäßaktiver Substanzen im Harn kann zusammen mit den besprochenen Provokationsmethoden einen Hinweis auf die Genese des Hochdrucks liefern und in einzelnen Fällen zur Diagnosestellung mit herangezogen werden.

Findet man subnormale Catecholamin-Ausscheidungen in Kombination mit stark erhöhten Kallikreinwerten, so kann man einen "Psychogenen Erregungshochdruck" annehmen. Bei unseren Fällen liegt diese Kombination in 12 von 14 Fällen vor. Findet man stark verminderte Catecholaminwerte und auffallend niedrige Kallikreinwerte so muß man an eine nephrogene Genese des Hochdrucks denken. Bei 4 Fällen von nephrogenem Hochdruck fanden wir allerdings zum Teil stark erhöhte Catecholamin-Ausscheidungen.

Findet man stark erhöhte Kallikreinwerte und erhöhte VMS- und/oder erhöhte Catecholaminwerte, so kann eine Hyperthyreose vorliegen. Ein Fall von Hyperthyreose wies allerdings eine subnormale Catecholamin-Ausscheidung und eine normale VMS-Ausscheidung auf.

III. DISKUSSION DER FÄLLE MIT PHÄOCHROMOCYTOM

Bei 5 Fällen mit Phäochromocytom stellten wir unterschiedliche Vermehrungen der Catecholamine und ihrer Komponenten im Harn fest. Die Catecholamin-Ausscheidungen waren bei 3 Fällen konstant hoch, bei 1 Fall nur anläßlich eines spontanen Anfalls und bei 1 Fall nach Provokation eines Anfalls durch Histamin. Die Catecholamin-Ausscheidungen pro 24 Stunden lagen bis auf einen Fall über 200 µg, gehören also der 3. Gruppe an. Unsere Phäochromocytome sezernierten stets ein Gemisch von Noradrenalin und Adrenalin, stets überwog Noradrenalin. Das Verhältnis von Noradrenalin zu Adrenalin im Harn ist für den einzelnen Fall sowohl präoperativ als auch postoperativ ungefähr konstant, wenn auch die Höhe der Gesamtcatecholamine bei den präoperativen Untersuchungen schwankt und bei den postoperativen Untersuchungen stark absinkt. Bei einem Fall (66) verschiebt sich das Verhältnis postoperativ stark zugunsten des Noradrenalins. Es findet sich ein zweiter, Noradrenalin sezernierender Tumor.

Die Catecholamin-Ausscheidungen stehen in Relation zu den im Tumor gespeicherten Hormonmengen. Der Tumor wies in 2 Fällen eine ähnliche Proportion zwischen Noradrenalin und Adrenalin auf wie der Harn (Fall 65 und 66). Die kon-

stante Relation der Catecholamine zueinander in Urin und Tumor stellte auch v. EULER fest.

Die Bestimmung der Catecholamine im Blut tritt hinter der Bestimmung im Harn an praktischer Bedeutung zurück, da im Blut nur die augenblickliche Sekretionsgröße, im Harn dagegen die Tagesproduktion erfaßt wird.

Die VMS ist in 3 Fällen präoperativ signifikant erhöht, bei 2 Fällen zeigt sie normale Werte. Nach der Tumorexstirpation sinken die Catecholamine und die VMS in den Normbereich ab. In einem Fall (65) ist der VMS-Wert am 1. Tag nach der Operation erhöht, nach 6 Tagen im Normbereich. Die noch vermehrt kreisenden Catecholamine erscheinen einen Tag post operationem als hoher Wert ihres Abbauproduktes wieder. U. S. v. EULER machte 1955 die Beobachtung, daß die Catecholamine postoperativ nicht schlagartig absinken müssen, sondern für einige Tage erhöhte Werte aufweisen können, bis sich die Normwerte finden. Man nimmt eine erhöhte Aktivität des adrenergischen Systems oder eine Gegenregulation gegen den postoperativen Blutdruckabfall an (50).

5 Fälle hatten einen paroxysmalen Hochdruck, 1 Fall einen permanenten Hochdruck. Die klinische Erscheinungsform der Phäochromocytom-Krankheit hängt offenbar von der Art und der Intensität der Hormonabgabe ab. Fälle mit Dauerhochdruck haben eine mehr kontinuierliche Sekretion, Fälle mit paroxysmalem Hochdruck haben eine mehr stoßweise Abgabe. Bei 3 Fällen von paroxysmalem Hochdruck sind die Catecholaminwerte von Krise zu Krise sehr verschieden hoch, im Krisenintervall können die Werte normal bis stark erhöht sein.

Der Regitin-Test verlief in 4 Fällen signifikant positiv. Die Lokalisation des Tumors war 3mal die linke, 2mal die rechte Nebenniere und einmal doppelseitig. Der jüngste Tumorträger war 13, der älteste 64 Jahre alt.

In allen unseren Fällen mit Phäochromocytom wurde der Verdacht, der aufgrund der klinischen Symptomatologie geäußert worden war, durch mehrmalige Catecholamin-Bestimmungen gesichert und durch die Operation bestätigt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Hochdruckkrankheiten verschiedener Genese wurden Bestimmungen der Kallikrein- und Catecholamin-Ausscheidungen durchgeführt.

Nach experimenteller Nierenschädigung an der Ratte wurde eine Verminderung der Ausscheidung aktiven und das Auftreten inaktiven Kallikreins gegenüber unbehandelten Kontrolltieren festgestellt.

Im Rahmen klinischer Untersuchungen wurde beim psychogenen Erregungshochdruck und bei der Hyperthyreose eine Vermehrung der Kallikrein-Ausscheidung, bei der Mehrzahl der Fälle mit nephrogenem Hochdruck, in Parallele zu den Tierversuchen, eine Verminderung der Kallikrein-Ausscheidung nachgewiesen.

Eine Beziehung zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Höhe der Catecholamin-Ausscheidung war nicht feststellbar. Bei einem Fall von paroxysmalem Hypertonus ohne Phäochromocytom war der Zusammenhang von Hochdruckkrise und vermehrter Catecholamin-Ausscheidung nachweisbar.

Bei fast allen Formen des Hochdrucks überwogen die Fälle mit normaler Catecholamin-Ausscheidung. Subnormale Catecholaminwerte fanden wir in der Mehrzahl der Fälle mit psychogenem Erregungshochdruck und mit nephrogenem Hochdruck.

Signifikant erhöhte Catecholaminwerte fanden wir in einem großen Prozentsatz von Hyperthyreosen sowie bei einigen Fällen von essentiellen und nephrogenem Hochdruck.

Zwischen Höhe der Kallikrein- und Catecholamin-Ausscheidungen und Hochdruckkrankheiten ergab sich bei zwei Formen des Hochdrucks eine Korrelation: Beim psychogenen Erregungshochdruck geht eine erhöhte Kallikrein-Ausscheidung mit subnormalen Catecholaminwerten einher, beim nephrogenen Hochdruck ist die Ausscheidung beider Substanzen in der Mehrzahl der Fälle vermindert. Rückschlüsse aus der Höhe der Kallikrein- und der Catecholamin-Ausscheidung auf die jeweilige Genese des Hochdrucks sind nicht einwandfrei möglich.

Das Ziel unserer Untersuchungen war die biochemische Diagnose des Phäochromocytoms durch Bestimmung der Ausscheidung von Noradrenalin und Adrenalin bzw. des wichtigsten Abbauproduktes dieser beiden Hormone, der 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure (VMS) im Harn. Unsere Untersuchungen ergaben, daß die Diagnose eines Phäochromocytoms mit großer Sicherheit aus diesen Werten gestellt werden kann. In 5 Fällen wurden Phäochromocytome diagnostiziert und durch die Operation und die histologische Untersuchung verifiziert.

Es handelte sich um 4 Fälle mit paroxysmalem Hochdruck, bei denen die Catecholaminwerte von Krise zu Krise stark schwankten und um einen Fall mit Dauerhochdruck. Die Mengenverhältnisse der Catecholamine zueinander waren im Urin

und im Tumorgewebe bei 2 Fällen ungefähr gleich. 3 Fälle hatten signifikant erhöhte VMS-Werte. Nach der Tumorentfernung lagen die Ausscheidungen im Bereich der Norm.

Provokationstests mit Histamin oder Mecholyl sind für die biochemische Diagnose des Phäochromocytoms angezeigt, wenn die Catecholamin-Ausscheidung trotz klinisch begründetem Verdacht auf Phäochromocytom nicht eindeutig für das Vorliegen eines aktiv sezernierenden Tumors spricht. Diese Pharmaca lösen eine Ausschüttung der Wirkstoffe aus dem Tumorgewebe aus.

Da die Bestimmung der VMS-Ausscheidung bei einem unserer Fälle mit Phäochromocytom einen Wert im Bereich der Norm ergab und da die Catecholamin-Ausscheidungen bei mehreren Fällen mit Hochdruck anderer Genese erhöhte Werte aufwiesen, halten wir es für erforderlich, Catecholamin-Bestimmungen und VMS-Bestimmungen durchzuführen, um das Vorliegen eines Phäochromocytoms zu beweisen oder auszuschließen.

Herrn Professor Dr. Dr. E. WERLE danke ich für die Stellung des Themas und die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Herrn Priv. Doz. Dr. H. SCHIEVELBEIN bin ich für seinen Rat und seine Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

Frau Dr. R. VOGEL möchte ich für wertvolle Hinweise und ihre Hilfe danken.

Frau Dr. G. ZICKGRAF danke ich für ihre Unterstützung und ihre Ratschläge bei der Arbeit.

L I T E R A T U R

1. WERLE, E. und H. KORSTEN: Z. exp. Med. 103, 153 (1938).
2. CARLSTEN, A. et al.: Acta Physiol. scand. 41, 68 (1957).
3. KALKOFF, W.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 25, 173 (1959).
4. SARRE, H.: in: L. Heilmeyer, Lehrb. d. Inn. Medizin, Springer-Verlag 1961.
5. GOLDBLATT, H.: The renal origin of hypertension, Springfield Ill., Ch. C. Thomas.
6. FREY, E. K.: Arch. klin. Chir. 142, 663 (1926).
7. FREY, E. K. und E. WERLE: Klin. Wschr. 12, 15, 600 (1933).
8. WERLE, E.: Biochem. Z. 290, 129 (1937).
9. WERLE, E. und K. URHAHN: Biochem. Z. 304, 387 (1940).
10. KRAUT, H., FREY, E. K., WERLE, E. und F. SCHULTZ: Z. physiol. Chem. 230, 259 (1934).
11. KRAYER, O. und H. RÜHL: Arch. exp. Path. Pharm. 164, 70 (1931).
12. SCHNEIDER, D. und P. W. SPRINGGORUM: Arch. klin. Chir. 194, 373 (1939).
13. HOCHREIN, M. und J. KELLER: Arch. exp. Path. Pharm. 159, 438 (1931).
14. FREY, E. K. und H. KRAUT: Arch. exp. Path. Pharm. 133, 1 (1928).
15. FREY, E. K., E. WERLE und E. SACKERS: Z. exp. Med. 96, 404 (1935).
16. WERLE, E. und G. MULTHAUPT: Münchn. med. Wschr. 11, 407 (1937).
17. FREY, E. K., H. KRAUT und E. WERLE: Kallikrein (Padutin). Ferd.-Enke-Verlag, Stuttgart, 1950.
18. WERLE, E. und R. VOGEL: in: Leistungen und Ergebnisse d. neuzeitl. Chirurgie. G.-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1958.
19. VOGEL, R., G. RÜDEL und L. v. ZIEGESAR: Arzneim.-Forsch. 12, 881 (1962).
20. HOLTZ, P. und H. J. SCHÜMANN: Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 210, 1 (1950).
21. v. EULER, U. S.: Pharmacol. Rev. 3, 247 (1951).

22. GOODALL, C., N. KIRSHNER and L. ROSEN: J. clin. Invest. 38, 707 (1959).
23. KIRSHNER, N., C. GOODALL and L. ROSEN: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 98, 627 (1958).
24. SACK, H. und J.F. KOLL: Das Phäochromocytom. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Springer-Verlag, 1963.
25. REIN, H. und M. SCHNEIDER: Einführung in die Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, 1960.
26. v. EULER, U.S.: nach REIN, H. und M. SCHNEIDER: Einführung in die Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, 1960.
27. v. EULER, U.S. and J. FLODIN: Acta physiol. scand. 33, Suppl. 118, 57 (1955).
28. KRAUPP, O., H. STORMANN, H. BERNHEIMER und H. OBENAU: Klin. Wschr. 37, 76 (1959).
29. SCHÜMMANN, H.J.: Dtsch. med. Wschr. 86, 2016 (1961).
30. v. EULER, U.S.: zit. nach KNAUFF, H.G. und G. VERBEEK: Klin. Wschr. 40, 18 (1962).
31. HOLTZ, P., K. CREDNER und G. KRONEFELD: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharm. 204, 228 (1944).
32. v. EULER, U.S.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 4, 4 (1952).
33. WFCMANN, A. und F. GIACOBINI: Schweiz. med. Wschr. 91, 22, 658 (1961).
34. BRETSCHNEIDER, H.J., C. SCHATTENFROH und J.C. SCHÖB: Langenbeck's Arch. klin. Chir. 299, 665 (1962).
35. BOLLMAN, J.L., E.V. FLOCK, M.G. ROTH and W.F. Kvale: J. Lab. clin. Med. 56, 506 (1960).
36. KVALE, W. and M.G. ROTH: Circulation 21, 2, 161 (1960).
37. MAIER, H.C.: Ann. Surg. 130, 1059 (1949).
38. FARLEY, S.E. and S.I. SMITH: J. Urol. (Baltimore) 81, 130 (1959).
39. MINNO, A., W.A. BENNET and W.F. KVALE: New Engl. J. Med. 1954, 251.
40. KARSNER, H.T.: Armed forces institute of Path. Section III. (1950).

41. BLASCHKO, H. : *Experientia* 13, 9 (1957).
42. STRAUS, R. and M. WURM: *Amer. J. clin. Path.* 34, 5 (1960).
43. ARMSTRONG, M. D., A. McMILLAN and K. N. F. SHAW: *Biochim. Biophys. Acta* 25, 422 (1957).
44. KÄSER, H. : *Schweiz. med. Wschr.* 19, 586 (1961).
45. SCHÜMANN, H. J. : *Klin. Wschr.* 38, 11 (1960).
46. BRÜCKE, F., F. KAINDL und H. MAYER: *Arch. int. Pharmacodyn.* 88, 407 (1951).
47. JORES, A. : *Phäochromocytom. Handb. der Inneren Medizin*, Bd. 7, Springer-Verlag, 1955.
48. HASARD, P. and R. LAFITTE: *Bull. Soc. med. Hop. (Paris)* 75, 408 (1959).
49. CROUT. J. R. and A. SJOERDSMA: *Circulation* 18, 516 (1960).
50. v. EULER, U. S., C. A. GEMZELL, G. STRÖM and A. WESTMANN: *Acta med. scand.* 153, 127 (1955).

L E B E N S L A U F

Am 28. 12. 1939 wurde ich als 4. Sohn des damaligen Oberamtsrichters Helmuth Eschrich und seiner Ehefrau Irma, geb. Boeckler, in Neuburg, Donau geboren.

Von 1945 - 1949 besuchte ich die Volksschule in Landshut, Bayern und trat im September 1949 in das humanistische Gymnasium Landshut ein.

Da die Familie 1950 nach München übersiedelte, wechselte ich in das humanistische Maximilians-Gymnasium in München über, wo ich meine Schulausbildung im Juli 1958 mit der Reifeprüfung abschloß.

Im Wintersemester 1958/59 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München, wo ich im Oktober 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Juli 1961 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Mein klinisches Studium setzte ich an der Universität München fort. Im Sommersemester 1962 studierte ich an der Universität Freiburg Medizin. Im Wintersemester 1962 kehrte ich an die Universität München zurück, wo ich meine Dissertation an dem Klinisch-Chemischen Institut an der Chirurgischen Universitätsklinik begann.

Am 17. 12. 1964 legte ich das Staatsexamen ab.

